

**EXPERIMENTELLE BEFUNDE UND KLINISCHE ERGEBNISSE
BEI DER BEHANDLUNG CHRONISCHER LEBERERKRANKUNGEN
MIT DEM AYURVEDISCHEN LEBERPRÄPARAT**

LIV . 52

CHRISTOPH VON KEUDELL

1984

*Diss
München*



Aus der Medizinischen Klinik II der Universität München
am Klinikum Großhadern
Direktor: Prof. Dr. G. Paumgartner

EXPERIMENTELLE BEFUNDE UND
KLINISCHE ERGEBNISSE BEI DER
BEHANDLUNG CHRONISCHER
LEBERERKRANKUNGEN MIT DEM
AYURVEDISCHEN LEBERPRÄPARAT
L I V . 52

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph von Keudell
aus
München
1984

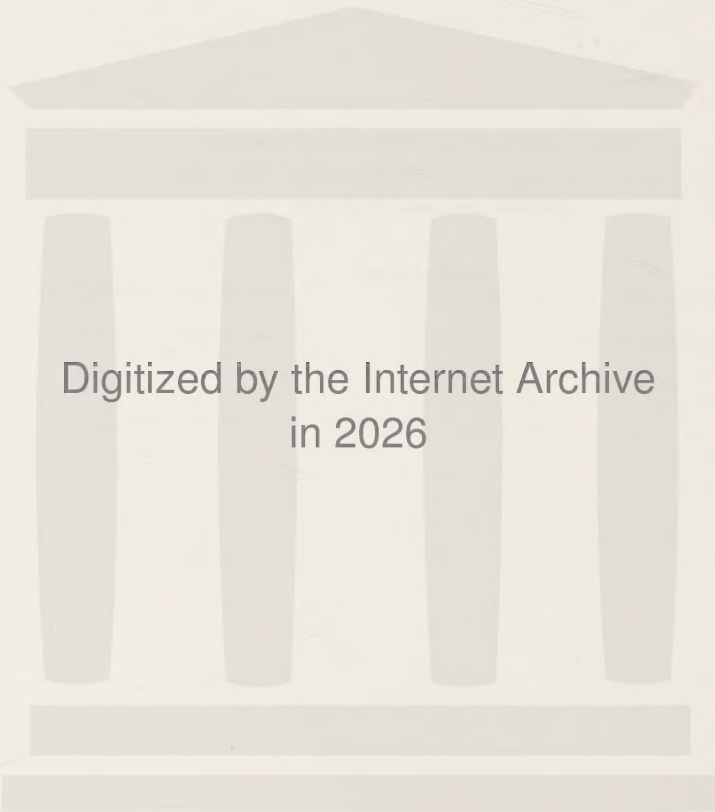
Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Eisenburg
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. G. Paumgartner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	27.06.85

Dem ungenannten Freund und Lehrer

sowie meiner Familie

zugeeignet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0016

Experimentelle Befunde und klinische Ergebnisse bei der
Behandlung chronischer Lebererkrankungen mit dem
ayurvedischen Leberpräparat Liv. 52

GLIEDERUNG

Seite

I. Einführung

1. Übersicht über gegenwärtige medikamentöse Therapiemöglichkeiten chronischer Lebererkrankungen	1
1.1. Vitamine des B-Komplexes, insbesondere Vitamin B ₁₂	1
1.2. Essentielle Phospholipide	2
1.3. Orotsäure	2
1.4. Xanthinol-Nikotinat	2
1.5. Lipotrope Substanzen	2
1.6. Leberextrakte	3
1.7. Silymarin	3
1.8. Cianidanol	3
1.9. Corticosteroide, Azathioprin und Immunstimulantien	4
1.10. "Antifibrotische Substanzen"	4
2. Hintergrund und Fragestellung der vorliegenden Arbeit	5
3. Allgemeines über Ayurveda	7
4. Literaturübersicht über die pflanzlichen Inhaltsstoffe sowie die wichtigsten klinischen und experimentellen Arbeiten von Liv. 52	9
4.1 Zusammensetzung von Liv. 52	9
4.2 Literaturübersicht zu den pflanzlichen Inhaltsstoffen von Liv. 52	10
4.2.1 Capparis spinosa	11
4.2.2 Cichorium intybus L.	15
4.2.3 Solanum nigrum Linn.	21
4.2.4 Cassia occidentalis	30
4.2.5 Terminalia arjuna Wight & Arn.	37
4.2.6 Achillea millefolium	43
4.2.7 Tamarix gallica Linn.	49
4.2.8 Eclipta alba	54
4.2.9 Phyllanthus Niruri Linn.	61
4.2.10 Boerhaavia diffusa Linn.	66
4.2.11 Tinospora cordifolia Miers.	73
4.2.12 Berberis aristata	82
4.2.13 Raphanus Sativus Linn.	93
4.2.14 Emblica officinalis Gaertn.	100
4.2.15 Plumbago Zeylanica Linn.	107
4.2.16 Embelia ribes	117
4.2.17 Terminalia chebula Retz.	124
4.2.18 Fumaria officinalis Linn.	131
4.3 Experimentelle Untersuchungen	138
4.3.1 Schutzwirkung gegen leberschädigende Stoffe	138
4.3.2 Anabole Wirkung	142
4.3.3 Toxizitätsuntersuchungen	144

4.4 Klinische Untersuchungen	145
4.4.1 Hepatitis	145
4.4.2 Leberzirrhose	151
4.4.3 Anorexie und Unterernährung	154
4.5 Beurteilung der Ergebnisse	159
 II. <u>Experimentelle Befunde</u>	 160
1. Versuchsprinzip	161
2. Versuchsmethoden	162
2.1 Messung der Enzymaktivitäten (GOT, GPT) in vivo	162
2.2 Leberperfusion, Hepatozytenisolierung und Volumen-	162
messung	
2.3 Leberzellkern-DNA-Synthese	163
2.4 Fixierung der Leberproben	163
2.5 Messung der Enzymaktivitäten (GOT, GPT) in vitro	164
3. Ergebnisse	164
3.1 GOT- und GPT-Aktivitäten in vivo und in vitro	165
3.2 Verteilung der Hepatozyten-Volumina	170
3.3 Leberzellkern-DNA-Synthese	171
3.4 Histologische Ergebnisse	172
 III. <u>Klinische Ergebnisse</u>	 173
1. Darstellung möglicher Untersuchungsmethodologien	173
1.1 Charakteristika und Probleme des "Cross-over"-	173
Designs	
1.1.1 "Carry over and period effects"	174
1.1.2 Behandlungssequenz und Zuteilung der	175
Patienten zu unterschiedlichen Gruppen	
1.1.3 "Cross-over rules" und Meßzeitpunkte	177
1.1.4 "Drop out's" (Ausfälle) sowie falsche	177
bzw. herausfallende Daten	
1.1.5 Statistische Analyse und Stichproben-	178
umfang	
1.2 Charakteristika und Probleme des "Self-Controlled"-	179
Designs	
1.2.1 Untersuchung von Patienten mit therapie-	180
refraktären Krankheitsbildern	
1.2.2 Fehlen von Symmetrie zwischen Vorbehandlungs-	182
und Behandlungsperiode	
1.2.3 Spezielle Stichprobenproblematik	182
1.2.4 Fehlen einer direkten Vergleichsmöglichkeit	183
1.3. Methodologie der vorliegenden Untersuchungen	184
2. Beschreibung des Patientenkollektivs	185
3. Variablen	186
3.1 Laborchemische Variablen	186
3.2 Klinische Variablen	187
3.3 Subjektive Variablen	187
4. Meßzeitpunkte	187
5. Auswertungsproblematik	189
6. Auswertungsmethodik - Die Streudiagrammaglättung	192

7. Ergebnisdarstellung und Diskussion der labor- chemischen Variablen	195
7.1 SGOT	196
7.2 SGPT	197
7.3 Albumin	197
7.4 alpha-1-Globulin	198
7.5 alpha-2-Globulin	198
7.6 gamma-Globulin	199
7.7 PCHE	199
7.8 alkalische Phosphatase	199
7.9 Gamma-GT	200
7.10 LDH	200
7.11 MCV	201
7.12 Hämoglobin	201
7.13 Bilirubin	202
7.14 Diskussion der Ergebnisse	202
8. Ergebnisdarstellung und Diskussion der klinischen und subjektiven Variablen	204
8.1 Aszites	205
8.2 Blutungsdiathese und Meteorismus	206
8.3 Leberhautzeichen	206
8.4 Appetit, Abgeschlagenheit und Leistungszustand	207
8.5 Leberkonsistenz und -größe	209
8.6 Diskussion der Ergebnisse	210
IV. <u>Zusammenfassende Übersicht</u>	211
V. <u>Abbildungen 1 - 101</u>	218
VI. <u>Literaturverzeichnis</u>	325
Danksagung	338

I. Einführung

1. Übersicht über gegenwärtige medikamentöse Therapiemöglichkeiten chronischer Lebererkrankungen

Die diagnostischen Methoden zur Objektivierung chronischer Erkrankungen der Leber sind in den letzten 10 Jahren wesentlich subtiler geworden. Trotz dieser sehr differenzierten Diagnostik steht bisher nur für wenige definierte Erkrankungen eine wirksame, spezifische medikamentöse Therapie zur Verfügung. Es wurde immer wieder versucht, die Wirkung einzelner "Leberschutzmittel" bei chronischen Leberkrankheiten in vergleichenden klinischen Untersuchungen nachzuweisen; diese Versuche scheiterten aber fast immer entweder an der Schwierigkeit von Planung und Durchführung solcher Langzeitstudien (Tygstrup, Juhl, 1974) oder der mangelhaften Wirksamkeit der entsprechenden Präparate.

Bisher wurden folgende Substanzen/Medikamente in der Therapie eingesetzt bzw. versucht:

1.1. Vitamine des B-Komplexes, insbesondere Vitamin B 12

Pharmakodynamische Wirkungen dieser Vitamine über ihre physiologische Rolle im Stoffwechsel hinaus bei höherer Zufuhr, besonders für Vitamin B 12 behauptet, werden heute im allgemeinen verneint; eine Wirksamkeit bei chronischen und akuten Lebererkrankungen konnte niemals bewiesen werden (Heinrich, 1966). Bei akuten und chronischen Erkrankungen der Leber ist z. B. die Konzentration von Vitamin B 12 im Serum mehr oder minder stark erhöht, gesteigerte Zufuhr führt nur zur Ausscheidung dieses Vitamins und ist somit sinnlos. Eine Verwendung erscheint nur bei gestörter Resorption und/oder mangelhaftem Angebot, z. B. bei unzureichender Ernährung gerechtfertigt.

1.2. Essentielle Phospholipide

Auch der Einfluß dieser Substanzen auf den Verlauf chronischer Lebererkrankungen ist bisher nicht bewiesen (Immich, 1976).

1.3. Orotsäure

Vergleichende Untersuchungen über den Verlauf chronischer Lebererkrankungen bei Therapie mit Orotsäure liegen bisher nicht vor, hohe Dosen führen sogar zur Leberverfettung (Kühn, Auer, Richter, 1979).

1.4. Xanthinol-Nikotinat

Obwohl einige tierexperimentelle Ergebnisse auf eine gewisse Leberwirksamkeit hinweisen und einige Versuchsserien eine Besserung der Laborparameter bei Leberzirrhose und Fettleber in 70 bis 80 % der Fälle angeben, lassen sich bisher keine sicheren Aussagen über eine kurative Wirkung beim Menschen machen, da vergleichbare, mit Placebo oder anderen Medikamenten behandelte Kontrollgruppen in den Studien fehlten (Kühn, Auer, Richter, 1979).

1.5. Lipotrope Substanzen

Zu dieser Gruppe gehören Cholin, Methionin und Betain-Citrat; sie sind heute praktisch ohne Bedeutung, da ihr Einfluß auf den Verlauf von akuten und chronischen Erkrankungen der Leber niemals mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte, obwohl sie früher eine große Rolle in der Therapie von Lebererkrankungen spielten (Kühn, Auer, Richter, 1979).

1.6. Leberextrakte

Diese Therapie ist heute nur noch von historischem Interesse; sie wurden in den Kriegs- und Nachkriegsjahren in Amerika empfohlen und später auch in Europa in größerem Umfang angewandt.

1.7. Silymarin

Beweisende klinische Untersuchungen, besonders für die Therapie chronisch entzündlicher Lebererkrankungen, liegen bisher nicht vor und auch auf den Verlauf der akuten Virushepatitis war kein Einfluß nachweisbar (Bode, Schmidt, Dürr, 1977), obwohl in Tierversuchen bei akuten toxischen Leberschädigungen eine gewisse prophylaktische Schutzwirkung wahrscheinlich gemacht werden konnte.

1.8. Cianidanol

Für diese Substanz liegen eine Reihe experimenteller Ergebnisse und klinischer Studien vor, die eine gewisse Leberwirksamkeit nahelegen; dennoch meint Kimbel (Kimbel, 1982), daß diese Substanz keineswegs frei von Nebenwirkungen sei, wie vielfach hervorgehoben wird und nennt z. B. fünf Fälle mit Immunhämolyse und 9 Fälle mit febriler Reaktion unter Therapie mit dieser Substanz; er fordert entsprechende Untersuchungen zum Verhalten Nutzen/Nebenwirkungen dieser Substanz, insbesondere wenn eine kritische Wertung nur einen geringen klinischen Nutzen ergeben sollte. Auch bei dieser Substanz wird eine gewisse Diskrepanz tierexperimenteller Befunde und klinischer Ergebnisse festgestellt (World et al., 1982), die auf unterschiedliche Dosierungen zurückgeführt wird. Klinische Versuche mit den in Tierexperimenten verwendeten Dosen liegen bisher nicht vor.

1.9. Corticosteroide, Azathioprin und Immunstimulantien

Diese Substanzen werden bei der Therapie chronisch aggressiver, HbsAg-negativer Hepatitiden (CAH) eingesetzt; ihre Wirksamkeit in dieser Indikation erscheint aufgrund der vorliegenden Studien gesichert, der Einsatz jedoch ist durch die bekannten Nebenwirkungen belastet und eingeschränkt. Bei HbsAg-positiven Patienten konnte die Wirksamkeit immunsuppressiver Therapie nicht gesichert werden. (Zur Übersicht siehe: Berg, 1982).

Da bei dem Krankheitsgeschehen der CAH immunologische Mechanismen als auslösende bzw. perpetuierende Faktoren angenommen werden, wurden auch Therapieversuche mit sog. Immunstimulantien wie Transferfaktor, (Shulman, Schulkind, Ayomb, 1974; Jain, Thomas, Sherlock, 1975; Iong, Nystrome, Redeker, Marshall, 1976), Levamisol (DeCree, Vorhaegen, de Cock, Brugmans, 1974), Thymosin sowie Interferon (Desmyter, de Groote, Desmet, Billiau, Ray, Bradburne, Edy, de Somer, 1976; Greenberg, Pollard, Lutwick, Gregory, Robinson, Merigan, 1976) durchgeführt.

Aufgrund der noch ungenügenden Erfahrung mit diesen Substanzen sind jedoch noch keine verbindlichen Aussagen möglich.

1.10. "Antifibrotische Substanzen"

Besonderes Interesse würde natürlich an Substanzen bestehen, die die infolge chronisch-entzündlicher Lebertvorgänge sich entwickelnden fibrotischen und zirrhotischen Umbauprozesse hemmend beeinflussen würden. Zu dieser heterogenen Gruppe gehören Prolinanaloge, Colchicin, Lathyrogene, D-Penicillamin, Beta-Blocker und verschiedene Hormone. (Zur Übersicht siehe Fulla, 1982 sowie Rojkind, et al., 1982).

Dennoch wird die breite klinische Anwendung dieser anti-fibrotischen Substanzen bisher nicht empfohlen, entweder wegen ihrer zum Teil beträchtlichen Nebenwirkungen oder dem mangelnden Nachweis klinischer Wirksamkeit (Popper, 1982).

Zusammenfassend kann somit festgehalten werden, daß bis heute, abgesehen von der immunsuppressiven Therapie bei der HbsAg-negativen CAH sowie der Therapie bei M. Wilson und der Hämochromatose, keine gesicherte medikamentöse Therapie chronischer Lebererkrankungen zur Verfügung steht.

2. Hintergrund und Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Anlässlich eines längeren Studienaufenthaltes in Indien 1980 wurde dem Autor dieser Arbeit die Verwendung eines in Indien entwickelten, lt. Literatur- und Herstellerangaben anscheinend völlig nebenwirkungsfreien pflanzlichen Präparates bekannt, das dort breiten Eingang in die Therapie akuter und chronischer Erkrankungen der Leber gefunden hat. Für dieses Medikament besteht eine umfangreiche Literatur, die in Abschnitt I. 4. kritisch gesichtet wird. Von diesem Präparat, unter dem Handelsnamen Liv. 52 seit fast 25 Jahren im Handel, sind nach Herstellerangaben inzwischen mehr als 50 Millionen Pakungen à 100 Tabletten verkauft und somit ca. 10 Millionen Patienten behandelt worden. legt man eine Behandlungsdauer von ca. drei Monaten zugrunde. Interessant erschien, daß dieses Medikament in den letzten Jahren auch in einem stetig steigenden, sehr erheblichen Umfang in der UDSSR, nach Durchführung entsprechender pharmakologischer und klinischer Versuche, insbesondere für die Behandlung Alkohol-toxischer Leberschäden, eingesetzt wurde. Bemühungen, über dort durchgeführte Versuche, entsprechendes Datenmaterial zu erhalten, scheiterten leider trotz mehrfacher Anläufe.

Aufgrund des für die Lebertherapie geltenden, oben beschriebenen Sachverhaltes erschien es gerechtfertigt, die Angaben der zumeist indischen Literatur über dieses Präparat zu überprüfen und erste Daten über seine Wertigkeit durch orientierende klinische Verlaufsbeobachtungen zu gewinnen; zudem war es das Ziel, experimentell einige Anhaltspunkte über die in der Literatur beschriebene Schutzwirkung gegenüber Alkohol zu erarbeiten.

Das diesem Präparat zugrunde liegende traditionelle indische Heilsystem "Ayurveda" hat in den letzten Jahren erhebliches Interesse von westlicher Seite auf sich gezogen. (Zur Übersicht siehe: Scharfreiter, 1976; Ammon, Kemper, 1982; Westhoff, 1982; Ammon, 1981.)

Auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat sich verstärkt der systematischen Erforschung der traditionellen Medizin der verschiedenen Kulturkreise im allgemeinen, wie auch insbesondere der Ayurveda zugewandt (Ramesh, Hyma, 1981; Kurup, 1977).

Der Generalsekretär der WHO, Dr. Mahler begründet dies: "Viel zu lang sind die traditionellen Systeme der Medizin und die sog. "moderne" Medizin in gegenseitiger Antipathie aneinander vorbeigegangen." Er weist in diesem Zusammenhang auch auf die Bedeutung von Naturstoffen für die moderne Medizin hin, die oftmals in Pflanzen, Pilzen und Bakterien enthaltene Wirkstoffe als Vorlage bzw. Ausgangssubstanz für die Neuentwicklung eines Pharmakons verwandte (Mahler, 1977).

Um einen besseren Eindruck über den Hintergrund des Präparates Liv. 52 zu geben, soll im folgenden Abschnitt ein sehr kurzer Überblick über "Ayurveda" gegeben werden.

1. 5. Allgemeines über Ayurveda

Das altindische traditionelle Medizin- und Heilsystem Ayurveda versorgt in Asien und vor allem im indischen Raum auch heute noch neben der sog. westlichen Schulmedizin den größten Teil der Bevölkerung medizinisch. Ayurveda bedeutet (ayur = gesundes Leben/ veda = Wissen) das Wissen vom gesunden, langen Leben. Dieses Wissen wurde seit mehreren tausend Jahren durch bestimmte "Weise" ("Rishis") bewahrt und an nachfolgende Schüler direkt weitergegeben. Schon vor 3000 Jahren entstanden aus diesem Wissen die ersten sog. klassischen Werke über ayurvedische Medizin, wobei in diesen bemerkenswert ausführlichen Schriften nach unserer heutigen Terminologie bereits folgende Fachrichtungen abgehandelt wurden: Innere Medizin, Chirurgie, Geburtshilfe, Hygiene, Kinderkrankheiten, Pharmakologie, Toxikologie, spezielle Ernährungslehren, Diätetik, Pathologie.

Obwohl die "Wissenschaftler" der damaligen Zeit nicht die Möglichkeit zur subtilen Erforschung durch die uns heutzutage zur Verfügung stehenden medizinisch-technischen Apparate hatten, ist ein beachtenswertes Wissen in diesen verschiedenen Sachbereichen anzutreffen.

Das gesamte ayurvedische Verständnis für die Physiologie und Pathophysiologie lebendiger Vorgänge basiert auf einem einfachen dynamischen Modell, das im folgenden kurz dargestellt werden soll:

Die gesamte belebte Natur, sowohl in einfachen als auch hoch-komplexen biologischen Systemen, kann in ihrer Dynamik durch drei grundlegende "Parameter" definiert werden: "Kapha, Pitta, Vayu".

Diese drei Begriffe stehen stellvertretend für gewisse Funktionen, die zusammen ein kybernetisches Regelsystem bilden.

"Kapha" bedeutet hierbei eine Tendenz zur Energiespeicherung (= Materialisierung/anabol);

"Pitta" bedeutet Tendenz zum Energieumsatz, Verbrennung, Aktivierung und Energie-Plus eines Systems (katabol);

"Vayu": diese sog. "Richtgröße" reguliert zum einen den isolierten Regelkreis (Pitta, Kapha), außerdem gewährleistet diese Richtgröße durch Verbindung mit allen anderen "Isolierten Regelkreisen" eine geordnete kohärente Funktion für eine übergeordnete Aufgabe.

Neueste physiologische Erkenntnisse zeigen, daß die meisten biologischen Systeme, von der einzelnen Zelle über größere komplexe Funktionen und Funktionskreise, in einem sog. "steady state" stehen, und über verschiedene Kommunikationssysteme auf die jeweiligen äußeren und inneren Anforderungen durch eine Änderung der Dynamik reagieren können.

Sieht man von der damals gebräuchlichen Terminologie ab, so ist das Verständnis der ayurvedischen Medizin für physiologische und pathophysiologische Vorgänge durchaus mit den heutigen Erkenntnissen zu vergleichen.

Dem Verständnis der ayurvedischen Medizin entsprechend führt das Übergewicht einer der drei Parameter zu Störungen des physiologischen "steady state" der jeweiligen körperlichen Funktionskreise und bedingt somit Krankheiten.

Im Rahmen der ayurvedischen Medizin werden neben anderen Therapieverfahren vor allem Medikamente aus rein pflanzlich-mineralischen Bestandteilen verwendet, um bei Krankheit ein Gleichgewicht und somit ein physiologisches "steady state" wieder herstellen zu können. Diese Medikamente werden seit Jahrtausenden nach Rezepturen zusammengestellt, die auf dem Wissen über das notwendige Gleichgewicht dieser drei Grundkräfte basieren und die

zum einen dazu beitragen sollen, dieses Gleichgewicht zu erhalten und zum anderen bei Störungen dieses Gleichgewichts (Krankheit) regulierend eingreifen können.

Die traditionelle ayurvedische Literatur beschreibt spezielle Rezepturen, die sowohl die genaue Zusammensetzung der Einzelkomponenten (Pflanzen, Mineralien) als auch den spezifischen Herstellungsprozeß genau definieren. Die hieraus resultierenden ayurvedischen Medikamente sollen therapeutische Wirkungen entfalten, wie sie ihre isolierten Einzelkomponenten nicht zu leisten imstande wären.

Zur Übersicht siehe Lakshmipathi, 1959; Sanyal, 1964; Favnur, 1950.

4. Literaturübersicht über die pflanzlichen Inhaltsstoffe sowie die wichtigsten klinischen und experimentellen Arbeiten über Liv. 52

Die folgenden Übersichten befassen sich mit den meist in Indien, z. T. jedoch auch international publizierten Untersuchungen über Liv. 52 sowie den pflanzlichen Inhaltsstoffen des Präparates.

4.1 Zusammensetzung von Liv. 52

Jede Liv. 52 Tablette enthält:

Capparis spinosa	65 mg
Cichorium intybus	65 mg
Solanum nigrum	32 mg
Cassia occidentalis	16 mg
Terminalia arjuna	32 mg
Achillea millefolium	16 mg
Tamarix gallica	16 mg
Mandur bhasma	33 mg

Verarbeitet in einem Auszug aus *Eclipta alba*, *Phyllanthus niruri*, *Boerhaavia diffusa*, *Tinospora cordifolia*, *Berberis aristata*, *Raphanus sativus*, *Phyllanthus emblica*, *Plumbago zeylanica*, *Embelia ribes*, *Terminalia chebula* und *Fumaria officinalis*.

Zu allen Pflanzen liegen Angaben in den entsprechenden Quellenwerken vor bzw. Untersuchungen, die in Form der folgenden Kurzmonographien aufgearbeitet wurden. Zur Übersicht siehe: Dastur, 1962; Chopra, Nayar, Chopra, 1956; Chopra, Chopra, Varma, 1968; Kurup, 1977; Kurup, Ramadas, Shri Prajapati, 1979; Indian Council of Medical Research, Medicinal Plants of India, Vol. I, New Delhi, 1976; Central Council for Research in Indian Medicine and Homoeopathy, Pharmacopoeial Standards for Ayurvedic Formulations, New Delhi, 1976; Nadkarni, 1976; Government of India, Ministry of Health and Family Planning, Dept. of Health, 1978; Iyengar, 1976; Perry, 1980; Madaus, 1976.

4.2 Literaturübersicht zu den pflanzlichen Inhaltsstoffen von Liv. 52

Die einzelnen pflanzlichen Inhaltsstoffe von Liv. 52 sind in nachfolgenden Kurzmonographien aufgeführt. Weiterführende Literatur über die jeweiligen Stoffe und Pflanzen ist jeweils im Anschluß an die Kurzmonographien angeführt.

4.2.1 Capparis spinosa

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Capparis spinosa L.

Familie: Capparidaceae

Hindi : Kabra

Echter Kapernstrauch

Besonderheit: Flores capparidis - Kapern

Als Kapern werden die jungen Blütenknospen gepflückt, man läßt sie im Schatten welken und legt sie dann in Öl oder Essig und Salz ein. Zur Verwendung als Heilmittel kommen Samen und die Blütenknospen sowie die Blätter, die Früchte und die Wurzelrinde.

2. Bestandteile des Arzneimittels

Die Blütenknospen enthalten das Flavonoid Rutin (= Quercetin-3-O-rutinosid). Außerdem wurde aus den Knospen Methylsenföl isoliert. Weiterhin enthalten sie Rutinsäure, Pectinsäure, eine Substanz mit Knoblauchgeruch, einen ätherischen, Brechreiz erregenden Bestandteil und Saponin (1, 12).

In den Samen ist Eiweiß (22 %), fettes Öl (34,6 %) sowie das Senfölglycosid Glucocapparin (2) enthalten. Letzteres konnte auch in den grünen Teilen der Pflanze nachgewiesen werden. Als Fettsäuren der Samen wurden 42 - 46 % Öl-, und 45 - 50 % Linolsäure festgestellt. Außerdem sind noch 7 - 9 % Palmitin- und Sterinsäure enthalten. Die Früchte enthalten Capparidin, Eiweiß, fettes Öl. Nach Mukhamedova et al. (3) ist in der Rinde und den Blättern neben einem anderen noch unbekannten Alkaloid Stachydrin $C_{17}H_{13}NO_2$ enthalten; dies wird auch bei Hoppe erwähnt.

Nach Kjær-Thomsen kommt in den frischen Blättern Glucocleomin, ein Glucosid, vor, das in allen Fällen von Glucocapparin begleitet wird (4).

Bereits 1893 gelang Guignard der eindeutige Beweis, daß bei den Capparidaceae Myrosinzellen (spezialisierte Pflanzenzellen, die ein typisches, für die Wirksamkeit der Pflanze verantwortliches Enzym enthalten) vorkommen, die mittlerweile als Charakteristikum für diese Familie angesehen werden (5).

3. Darreichungsformen

Aufguß, heißer Umschlag, als Kataplasma sowie als Tinktur mit Rosenöl vermischt.

Die Knospen werden als Gewürz für Saucen und Salate in Essig eingelegt.

4. Dosierung

Nicht besonders erwähnt, für die isolierten Senföle liegt die antibakterielle Wirkung im Konzentrationsbereich von 20 mg/ml (Benzylsenfö) bis 500 mg/ml (Alkylsenfö) (6).

Aufbewahrung: Kapern halten sich im Keller 1 Jahr und länger (2).

5. Wirkung

Antirheumatisch, antiphlogistisch, antiexsudativ, anthelmintisch, antiseptisch, desinfizierend, antitumorös (7), als Ionikum, Stomachikum und Karminativum. Als Laxans, diuretisch, emmenagog und Expectorans.

Weiterhin werden die Kapern als Gemüse und Gewürz und als Rubefaciens verwendet.

Die Senföle gehören zur Gruppe der Scharfstoffdrogen. Ihre Wirkung kommt durch Erregung der Thermo- und/oder Schmerz-Rezeptoren auf der Haut zustande. Senfö wirkt stark hautreizend und entzündungserregend sowie bakterizid (8).

Die Saponine besitzen aufgrund ihres Dispergievermögen eine resorptionsfördernde Wirkung (9).

6. Anwendungsgebiete

Rheuma, Lähmungen, Zahnschmerzen, Leber- und Milzerkrankungen (wie z. B. Indurationen, Tumoren, zirrhotische Veränderungen), Nieren- und Blaseninduration, Drüsentumoren und tuberkulöse Drüsen.

7. Versuche und Erfahrungsberichte

Trotz eingehender Recherchen waren der zur Verfügung stehenden Literatur keine Versuche oder klinische Erfahrungsberichte zu entnehmen.

8. Nebenwirkungen

Nur bei Saponinen beschrieben: Wegen der mehr oder minder starken geweber reizenden Wirkung der Saponine kommen intramuskuläre und subcutane Injektionen, von wenigen Ausnahmen abgesehen, nicht in Frage. Die i.v. Applikation verbietet sich bei allen Saponinen mit stark hämolytischen Eigenschaften (6).

9. Kontraindikationen werden nicht beschrieben

10. Wechselwirkungen werden nicht beschrieben

Wirkung	Begründung	Literatur
antirheumatisch	Erfahrungsbericht	8, 10, 11
anthelminthisch	Erfahrungsbericht	10
antiseptisch	Erfahrungsbericht	6
antitumorös	Erfahrungsbericht	7
antiphlogistisch	Erfahrungsbericht	6
desinfizierend	Erfahrungsbericht	6
Tonikum	Erfahrungsbericht	6, 10
Stomachikum	Erfahrungsbericht	6
Karminativum	Erfahrungsbericht	6
Diuretisch	Erfahrungsbericht	6, 11
Emmenagogum	Erfahrungsbericht	6, 10, 11
Expectorans	Erfahrungsbericht	6, 10, 11
gegen Lähmungen	Erfahrungsbericht	10, 11
analgetisch	Erfahrungsbericht	6
Anwendung bei:		
zirrhotischen Veränderungen der Leber, Magen und Nieren	Erfahrungsbericht	7, 10, 11
Nieren- und Blasen-induration	Erfahrungsbericht	7, 10
Tuberkulöse Drüsen	Erfahrungsbericht	10, 11
Vergrößerte Milz	Erfahrungsbericht	10

l i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. WELLMER I, S.391, zitiert in Glossary of Indian Medicinal Plants (siehe 10).
2. HAGERS Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Band III, S. 665 *Capparis spinosa* L., Springer Verlag, Heidelberg-Berlin-New York, 1967.
3. MUKHAMADOVA et al.: 1969, Chem. Abstr. 70, 82
4. KJAER, A. und IHOMSEN, A.: Acta. Chem. Scand. 16, 591, 783, 2065 (1962)
5. GUIGNARD, L.: Recherches sur la localisation des principes actifs chez les Capparidacées, J. Boton. 7, 350 (1893); Compl. Rend. 117, 493 (1893).
6. WAGNER, H.: Pharmazeutische Biologie, Band II, Drogen und ihre Inhaltsstoffe, Scharfstoffdrogen, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, S. 84, 1980.
7. HARTWELL: Plants used against cancer, Lloydia 1, 71 (1968), 102 ff.
8. HEGNAUER, R.: Chemotaxonomie der Pflanzen, Band III, S. 358-365, Birkhäuser Verlag, 1965.
9. SHIBATA, S.: Saponins with biological and pharmacological activity, in: New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical activity - Proceedings in Life Sciences (1977), Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York, S. 177.
10. CHOPRA, et al.: Glossary of Indian Medicinal Plants, Council of Scientific & Industrial Research, New Delhi, p. 50, 1956.
11. THE WEALTH OF INDIA, p. 67 ff., Central Council for Scientific and Industrial Research, New Delhi, 1978.
12. HOPPE, N.: Drogenkunde, De Gruyter Verlag, S. 281 - 282 1975.

4.2.2 Cichorium intybus L.

1. Bezeichnung der Arzneipflanze

Botanische Bezeichnung: *Cichorium intybus* L.
 Familie: Compositae
 Deutsche Bezeichnung: Wegwarte
 Indische Bezeichnung: Kasini, Kassini

2. Bestandteile

Die getrocknete Wurzel enthält ca. 0,1 - 0,2 % Intybin (amorpher Bitterstoff), ca. 4,5 - 9,5 % Fructose, ca. 4,7 - 6,5 % Pentosane, Cholin. Im Milchsaft alpha- und beta-Lactucigerol, Kautschuk, Lactopicrin, Lactucin. In der frischen Wurzel sind ca. 11 - 15 % Inulin (bei kultivierten Wurzeln bis zu 58 %), Gerbsäure, fettes Öl, äther. Öl (in Spuren), Pectin, Harz, Lävalin, Cholin, ca. 10 - 22 % Zucker (Fructose), Mannan, Chlorogensäuren enthalten. Das Kraut enthält Inulin, Cholin, Harz, ein Cymidinderivat (Blütenfarbstoff). Die Blüten enthalten außerdem 0,1 - 0,2 % Cichoriin (glykosidischer Bitterstoff) und Delphinin.

Die geröstete Wurzel (zur Gewinnung des Zichorienkaffee) enthält Zucker, Stickstoffsubstanzen, Fett. Das Inulin geht beim Rösten zusammen mit dem Zucker z. T. in Karamel über. Es entsteht Oxymethylfurfurol, ein Stoff mit kaffeeähnlichem Aroma (3). Gleichzeitig wird der Bitterstoff Intybin zerstört und ein Röstbitterstoff sowie ein empyreumatisches (Wärme erzeugendes) Öl neu gebildet (2).

In vitro untersuchten Maharadeviash und Narendra (1968) *C. intybus* auf den Proteingehalt sowie eine altersabhängige Veränderung der Zusammensetzung der Pflanzenblätter. Es ergab sich ein Proteingehalt von 30 % (6,25 % Nitrogen), 20 % Mineralbestandteile, 8 % Ätherextrakt und 40 % Kohlenhydrate und ein vernachlässigbarer Anteil an Rohfasern. Der Proteingehalt zeigte bei 155 Tage alten Pflanzen ein Maximum (5). Eine vergleichende Untersuchung von Saleh et al. (1977) von 38 Pflanzen auf ihren Gehalt an Vitamin C, Karotin, Riboflavin und Nikotinsäure ergab, daß allein Vitamin C in der erwähnten Menge von 92 mg% in *Cichorium intybus* vorlag. Karotin (0,65 mg%), Riboflavin (0,07 mg%) und Nikotinsäure (0,2 mg%) liegen in einer Menge vor, die hinsichtlich einer Auswertung der Pflanze uninteressant ist (6).

3. Darreichungsformen

Als heißer Infus bei Leberleiden.

In Milch oder Fleischbrühe als Blutreinigungsmittel, bei Leber- und Hämorrhoidal-leiden, als Dekokt bei Gallenlei-

den, als Umschlag bei Hautkrankheiten, der Sirup als Abführmittel.

In Pulverform wird es als Zusatz zu Pillenmassen verwendet (4).

4. Dosierungen

30 - 90 g des Saftes in kleinen Portionen an einem Tag.

1 Teelöffel der Wurzel zum heißen Infus.

1 Teelöffel der Frischpflanzenverreibung "Teep" dreimal täglich (1).

(Die Teep-Zubereitung ist auf 50 % Pflanzensubstanz eingestellt.)

Biligt-Galietropfen (Cichorium, Taraxacum, Mentha u. a.) 3 x 30 Tr./d bei Cholezystopathien (11).

Salus Gastrin Tee (A. millefolium, Mentha, Cinnamomum, Foeniculum, Swertia u. a.) bei Dyspepsien verschiedener Genese, 1 Filterbeutel zu 2 gr/Fasse.

5. Wirkungen

Antipyretisch, Antiemetisch, als Tonikum, Antidiarrhoikum, Stomachikum, Purgans, Diuretikum, Emmenagogum und alexiterisch (das Immunsystem stärkend), schwach choleretisch.

6. Anwendungsgebiete

Verschiedene Leber- und Milztumoren, Leber-, Milz- und Gallenleiden, Hautkrankheiten, wie Erysipel, und Augenerkrankungen. In Mitteleuropa als Lebensmittel in Form von Ersatzkaffee.

7. Versuche und klinische Erfahrungsberichte

a) In vitro Versuche

In der verfügbaren Literatur nicht beschrieben.

b) Tierversuche

Antiinflammatorische Wirkung von C. intybus bei durch Caragenin induzierten Ödemen: Bei einer Dosierung von 100 mg/kg eine Entzündungshemmung von ca. 50 % (7).

Grabe und Heide sahen eine Zunahme des Gallenflusses bei Verabreichung des Infus, die Wirkung war jedoch für therapeutische Zwecke nicht relevant. (8).

Auch Braun sah bei oraler Verabreichung von Zichorieninfus eine geringe Zunahme des Gallenflusses (11).

c) Klinische Erfahrungsberichte

Da keine klinischen Studien vorliegen, aber eine Vielzahl von Erfahrungsberichten, seien diese hier zitiert, um einen Überblick über die Vielschichtigkeit und teilweise Widersprüchlichkeit der Angaben zu ermöglichen, die allesamt bei Madaus erwähnt werden:

Hippokrates erwähnt nur die kühlende Wirkung der Pflanze. Dioskurides, der neben der wilden Form zwei Gartenformen unterscheidet, bezeichnet sie als adstringierend, kühlend und gut für den Magen. Gekocht und mit Essig genommen ist besonders die wilde Form ein gutes Antidiarrhoikum und Stomachikum. Äußerlich in Form von Umschlägen sind die Cichoriumarten von guter Wirkung bei Herzleiden, Podagra und Augenentzündungen. Kraut und Wurzel beseitigen als Umschlag die Folgen des Skorpionbisses und heilen die Rose. Als Salbe wirken sie kühlend.

Paracelsus führt Cichorium unter den schweißtreibenden Mitteln an und bezeichnet es als beste Arznei zum Schutze vor Lepra.

Wegwarte und Endivie (*Cichorium endivia*) werden von Matthioli ganz gleich eingeschätzt und in allen ihren Teilen und in jeder Zubereitung als vorzügliches Lebermittel gerühmt. Er läßt sie auch gebrauchen gegen Diarrhöen, Spermatorrhöen und Fieber. In summa, so sagt er, ist die Wegwarte der Leber und dem Magen sehr dienlich und sonderlich gut denjenigen, die nicht Lust zum Essen haben. Äußerlich wird sie angewendet gegen hitzige Geschwüre, Podagra, Hautausschläge und Kopfschmerzen.

Die Angaben Bocks bewegen sich im gleichen Rahmen. Als Lebermittel schätzt auch Lonicerus die Pflanze. Er läßt sie außerdem als Gurgelmittel und zu innerlichem Gebrauch bei Halsleiden nehmen. Die Wirkung auf die Leber ist es auch, die v. Haller bei Cichorium in den Vordergrund stellt. Er bezeichnet sie als harn-treibende, gallenverbessernde und -ausführende Arznei, die auch zur Blutreinigung gegen Skorbut und Hautkrankheiten diene.

Hecker sagt, daß die Wirkung des Milchsafte von Cichorium ähnlich der des Saftes vom Löwenzahn wäre und in den entsprechenden Fällen angewendet werden könnte, also bei Gelbsucht, Bleichsucht, Hypochondrie, Melancholie, Schwindsucht, Hautausschlägen, äußerlich bei Geschwüren und Augenschwäche. Dabei verwende man immer nur das Dekokt oder den ausgepreßten Saft.

Wie Geiger angibt, wurde zu seiner Zeit Cichorium vornehmlich in Teemischungen verordnet. Indikationen fehlen bei ihm.

Osiander kennt die Verwendung der Pflanze bei eröffnenden Frühjahrskuren, als Purgans und Antiskorbutikum, als Adstringens, als Mittel, die erschlafften

Geburtsteile zu stärken, nachdem der Lochialfluß aufgehört hat. Der Saft der Blätter werde gegen Blutspien genommen.

Friedrich führt dieselben Anwendungen an, wie sie schon oben erwähnt wurden und nennt außerdem noch Hämorrhoiden.

Die British flora medica erwähnt den Zichoriensirup als gutes Abführmittel für Kinder.

Als blutreinigend, verdauungsfördernd bezeichnet Mertes die Zichorie. Gegen Magendrücken weiß er die äußerliche Verwendung des abgebrühten Krautes zu nennen.

Die Radices Cichorii sind nach Buchheister und Ottersbach abführend.

Leclerc sagt von der Wegwarte, daß sie in der Volksmedizin einen großen Ruf als Stomachikum und Purgans besitze. Sie stellt ein leichtes, nicht reizendes, bitteres Tonikum dar, das den Vorteil hat, in gleicher Weise diuretisch und ein wenig abführend zu sein, dessen Abkochung man den Gallenleidenden verordnen kann.

F. Müller bestätigt unter Berufung auf Kneipp die bisher angeführten Eigenschaften dieser "sehr wertvollen Arzneipflanze". Neu ist hier die Verwendung als Ictenifugium für Kinder sowie gegen heftiges Erschrecken im Schlaf, gegen Krampfwehen und krampfhaftes Nachwehen. Wegen "seiner umfassenden Wirksamkeit und Zuverlässigkeit" wird Cichorium auch von Ritter zu den wichtigsten Pflanzenheilmitteln gezählt. Er schreibt ihr eine Wirkung auf die Blutgefäße der Schleimhäute und der serösen Häute, auf die Netzhaut des Auges, auf die Knochenhaut und auf Leber und Pfortadersystem zu.

Als Lebermittel, das die Leberzellen anregt, ist Cichorium nach Bohn dann am Platze, wenn Magenkatarrh mit gelblicher Hautfärbung vorliegt (1).

8. Nebenwirkungen:

Anhaltende Verwendung von Cichorium-Wurzeln soll zu Hämorrhoidal leiden und zu Varizenbildung führen, die auf eine Substanz in den Wurzeln zurückzuführen ist, die sich erschlaffend auf den Gefäßtonus auswirkt (1). Laut Nadkarni kam C. intybus amaurotische Blindheit (Pupillenstarre) bewirken (12).

9. Kontraindikationen

werden keine beschrieben.

10. Wechselwirkungen

werden keine beschrieben.

Wirkung	Begründung	Literatur
Antipyretisch	Erfahrungsbericht	1, 9, 10 12
Antiinflammatorisch	Tierversuch	7, 12
Antemetisch	Erfahrungsbericht	9, 10
Tonikum	Erfahrungsbericht	1, 2, 10, 12
Antidiarrhoikum	Erfahrungsbericht	1, 9, 10
Stomachikum	Erfahrungsbericht	1, 2, 9, 10, 11, 12
Purgans	Erfahrungsbericht	1, 2
Diuretikum	Erfahrungsbericht	9, 10, 11, 12
Emmenagogum	Erfahrungsbericht	9, 10
Diaphoretisch	Erfahrungsbericht	1
Alexiterisch	Erfahrungsbericht	9, 10
Anwendung bei Leber- und Milztumoren	Erfahrungsbericht	1, 9, 10
Leber-, Milz- u. Galleleiden	Erfahrungsbericht	1, 2
Hautkrankheiten (Erysipel etc)	Erfahrungsbericht	1
Augenerkrankungen	Erfahrungsbericht	1
Lepra	Erfahrungsbericht	1
Podagra	Erfahrungsbericht	1
Kopfschmerzen	Erfahrungsbericht	1
schwach choleretisch	Erfahrungsbericht Tierversuch	11, 12 11
Karminativum	Erfahrungsbericht	12

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. MADAUS, G.: 1976. Lehrbuch der biologischen Heilmittel. Band II, 969 ff. (Ersterscheinung: 1938), Georg Olms Verlag.
2. HOPPE: Drogenkunde, De Gruyter Verlag, S. 281-282, Berlin 1975
3. ZILLIG: Pharmazie 3 (1948), 562
4. GURWITSCH, Z. G.: Aptjetschnoje Djele 10, 1961/62, Deutsche Apothekerzeitung 101 (1961), Nr. 51
5. MAHARADEVIAN, S. und NARENDRA: S. 1968. Leaf protein from the Green Tops of Cichorium intybus L. Indian J. Exp. Biol. Vol. 6, pp. 193-194, July 1968.
6. SALEM, N. et al.: 1977. Vitamins content of fruits and vegetables in common use in Egypt. Zeitung für Ernährungswissenschaft, Band 16, S. 158-160, Heft 3 (1977)
7. BENOI, P. S. et al.: 1976. Biological and Phytochemical Evaluation of Plants. XIV. Antiinflammatory Evaluation of 163 Species of Plants. Lloydia, Vol. 39, Nos. 2 und 3
8. HARTWELL: Plants used against Cancer, Lloydia, 31, 71, 1968, S. 137
9. CHOPRA, R. N.: 1956. Glossary of Indian Medicinal Plants, C.S.I.R. New Delhi, S. 63
10. BRAUN, H.: Arzneipflanzen-Lexikon. Gustav Fischer Verlag Stuttgart - New York, S. 52, 1979.
11. NADKARNI, K. M.: The Indian Materia Medica, Vol. I. Popular Prakashan, pp. 313-314, Bombay 1954.
12. C.S.I.R., New Delhi: The Wealth of India, p. 162, 1977.

4.2.3 Solanum nigrum Linn.

1. Bezeichnung der Arzneimittelpflanze

Englisch:	Black nightshade
Deutsch:	Schwarzer Nachtschatten
Hindi:	Makoya
Sanskrit:	Kakamachi
Botanische Bezeichnung:	Solanum nigrum Linn.
Synonym:	Solanum rumphii Dun.
Familie:	Solanaceae

Über 50 weitere Spezies der Gattung Solanum, darunter *S. dulcamara*, *S. incanum*, *S. indicum*, *S. malacoxylon*, *S. melongena*, *S. tuberosum* (Kartoffel), *S. xanthocarpum*.

2. Bestandteile

Die Pflanze enthält mehrere Alkaloide, darunter Solanin (Synonym Solanidin) und Solasodin, mehrere Alkaloidglycoside (Synonym Solanigrine), darunter Solasolin und Solamargin, ferner Saponine, Glycoside, zahlreiche verschiedene Fettsäuren, Öle, Gerbstoffe, Riboflavin, Niacin, eine Reihe weiterer Flavine und Flavokinese (1, 2, 4, 6, 8, 9, 12, 14, 15). Der Gesamtalkaloidgehalt in der Pflanze beträgt 0,04 %, in den unreifen Früchten 0,1 %, in den reifen Früchten 0,5 % und in den Blättern 0,4 % (2, 6, 8, 14). Der Ölgehalt der Beeren beträgt 4,4 %, der der Samen 18 - 22 % (2). Die Pflanze enthält 1,8 % Glycoside (2). Die Gerbstoffkonzentration im Kraut ist 7 - 10 %, in der Wurzel 4 - 6 % (6, 8, 9). Aus den Blättern wurde das mydriatisch wirkende Tropicin isoliert (5). Aus den Blättern sind ein unspezifisches Hämagglutinin (11, 14) und 250 µg/g Frucht Acetylcholin nachgewiesen worden (10). Ferner enthält die Pflanze 120 mg% Vitamin C (14).

3. Darreichungsformen

- intern: Beeren (1, 8)
 Saft der Pflanze (1, 7, 8)
 Kraut der Pflanze (8)
 Sud der Pflanze (7, 8)
 Pulver aus der Pflanze mit Honig (7)
 Blätter und Schößlinge (8)
 Tinktur (5)
 Frischpflanzenverreibung "Jeep" (5)
- extern: Blätter (1, 8)
 Schößlinge (1)
 Sud der Pflanze (8)

4. Dosierungen

Vom Saft der Pflanze werden 5 - 10 ml, vom Pulver mit Honig 10 - 20 g und vom Sud der Pflanze 15 - 25 ml jeweils 2 x tgl. zur Einnahme empfohlen (7).

Die Dosierung der Tinktur beträgt 2 - 20 Tropfen (5).

Von der Frischpflanzenverreibung "Teep" (10 % Pflanzen-substanz) soll täglich 3 - 4 x 1 Tablette eingenommen werden. Eine Tablette enthält 0,025 g *Herbae solani nigri cum radice* (5).

Nach interner Verwendung von *Solanum nigrum*, vor allem nach Genuß der schwarzen Beeren, sind wiederholt Vergiftungserscheinungen aufgetreten. Infolge höheren Alkaloidgehaltes ist vermutlich nur der Verzehr der grünen, unreifen Beeren gefährlich, obgleich andere Autoren im Gegensatz hierzu in den reifen Früchten einen höheren Alkaloidgehalt als in den unreifen Früchten gefunden haben. Die schwarzen, reifen Beeren rufen keine Vergiftungserscheinungen hervor. Naturgemäß sind wegen des geringen Körpergewichtes Kinder besonders gefährdet. Bei Kleinkindern löst bereits der Verzehr von 6 - 8 Beeren heftige Vergiftungserscheinungen aus. Folgende Symptome wurden beobachtet: Kratzen in Mund und Rachen, Übelkeit, heftiges Erbrechen, schmerzhaftes Diarrhöe, Tachykardie, Dyspnoe, Hydriasis, Nierenreizung, Schwindel, Angstzustände, zentrale Erregung, Krämpfe, Hyperthermie, Lähmungen, Benommenheit. In seltenen Fällen trat infolge zentraler Atemlähmung der Tod ein. Meist hat die Vergiftung eine günstige Prognose, vor allem wenn durch frühzeitiges Erbrechen eine weitere Resorption der Giftstoffe verhindert wird. Die Behandlung besteht in der allgemeinen Therapie von Vergiftungszuständen und symptomatischen Maßnahmen. Die beobachteten Vergiftungssymptome sind teilweise durch den beträchtlichen Acetylcholin-gehalt der Früchte (siehe Punkt 2) erklärbar (5, 8, 9, 10).

5. Wirkungen

In der indischen Volksmedizin werden dem *Solanum nigrum* zahlreiche Wirkungen zugeschrieben: laxierend, adstringierend, tonisierend, narkotisierend, aphrodisierend, kardial stimulierend, umstimmend, diuretisch, analgetisch, mydriatisch, spasmolytisch, antiallergisch, antidiabetisch, antipyretisch, antiseptisch und antidysenterisch (7, 8, 10, 14).

Die Blätter und Beeren sollen laxierende, tonisierende und diuretische, die Wurzeln expektorierende Eigenschaften haben (1, 4, 8).

Experimentell wurden antibakterielle (gegen *E. coli* und *Staph. aureus*), kardiovaskuläre, hypothermische, mydriatische und hämagglutinierende Wirkungen festgestellt (3, 8, 11, 13).

Ferner zeigten die Extrakte aus *S. nigrum*, die unter Punkt 10 a beschrieben sind, Auswirkungen auf das isolierte Ileum des Meerschweinchens und auf das Zentral-Nerven-System von Versuchstieren (3) sowie acetylcholin-artige Aktivität (10).

Das Hauptalkaloid des *S. nigrum*, Solanin, hat zahlreiche Wirkungen: hämolytisch, nekrotisierend, lokal stark irritierend, gleichzeitig schwach lokalanästhetisch, schleimhautreizend (Mund, Magen, Darm), nierenreizend, zunächst zentral erregend, später zentral dämpfend, atemdepressorisch und hypothermogen; ferner fördert es die Darmperistaltik und Kontraktionen des isolierten Uterus und des Uterus in situ, steigert die Herzfrequenz und senkt leicht den Blutdruck (8, 9).

Der Sud der Pflanze war bei Hunden mit Ascites diuretisch wirksam (16).

6. Anwendungsgebiete

S. nigrum wird in der ayurvedischen Medizin bei folgenden Erkrankungen therapeutisch angewandt: Diarrhöe, Dysenterie, Magenverstimmung, Erbrechen, Fieber unterschiedlicher Genese, Herzerkrankungen, Herzschmerzen, Leberzirrhose, Hepatomegalie, Husten, Hämatemesis, Wessersucht, Ödeme, Harnwegserkrankungen, Augenerkrankungen, Gonorrhöe, Hautleiden wie Psoriasis, Geschwüre, Exantheme, Leukodermie, Hämorrhoiden und Wunden sowie bei Hydrophobie, Halsschmerzen, neuralgischen Beschwerden und als Antidot bei Opiumvergiftung (1, 4, 7, 8, 14).

In der europäischen Volksmedizin findet die Pflanze vor allem bei zerebralen Reizzuständen wie Epilepsie, Krämpfen, Manie, Tobsucht, Vertigo, Meningitis, Kopfschmerzen und zentralen Erregungszuständen Verwendung, des weiteren bei Asthma, Rheuma, Gastralgien, Ohren- und Augenkatarrh und bei Hautleiden wie z. B. Psoriasis, *Linea barbae* u. a. (5, 6, 9).

Wegen des hohen Vitamingehalts wird *S. nigrum* ferner bei auf Riboflavin- und Niacinmangel beruhenden Erkrankungen wie Cheilosis, Erythema linguae und Stomatitis angularis angewandt (12).

7. Nebenwirkungen:

Auf die möglichen Vergiftungszustände nach dem Genuß unreifer Beeren wurde unter 4. eingegangen. Ansonsten finden sich in der vorliegenden Literatur keine Berichte über Nebenwirkungen.

8. Kontraindikationen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Kontraindikationen.

9. Wechselwirkungen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Wechselwirkungen.

10. Versuche und klinische Erfahrungsberichte:

a) In-vitro-Versuche:

DHAR et al. wiesen im Rahmen einer Screening-Untersuchung indischer Pflanzen eine kontraktionsfördernde Wirkung auf das isolierte Ileum des Meerschweinchens nach (3).

Der alkoholische Extrakt der Pflanze war gegen Staph. aureus und E. coli wirksam (14), ebenso wirkte er acetylcholinartig (10).

Solanin, das Hauptalkaloid des S. nigrum, führt in vitro zur Hämolyse der roten Blutkörperchen (Index 1:8000) (9).

WOROWSKI et al. berichten über eine unspezifische hämagglutinierende Wirkung des Extrakts aus den Früchten des S. nigrum. Die Hämagglutination trat unabhängig von der Blutgruppe ein, wurde jedoch nicht durch Glucose beeinflusst (11).

b) Tierversuche:

In dem bereits erwähnten Screening zeigten sich in den ersten zwei Stunden nach intraperitonealer Applikation des Alkoholextraktes bei Mäusen in Abhängigkeit von der Dosierung unterschiedliche zentralnervöse Effekte (s. weiter unten). Zusätzlich traten bei den Tieren eine signifikante Senkung der Körpertemperatur und eine Senkung des Blutdrucks ein. Die MID betrug für intraperitoneale Applikation bei Mäusen 1000 mg/kg (3).

In einer weiteren Serie von Tierexperimenten wurde das Hauptalkaloid des S. nigrum, Solanin, untersucht. Es zeigte aufgrund seiner Eigenschaft als Protoplasmagift nekrotisierende, lokal irritierende, lokal anästhetisierende, schleimhaut- und nierenreizende, initial zentral erregende, später zentral dämpfende und atemdepressorische, hypothermische, peristaltikfördernde, blutdrucksenkende, positiv chronotrope sowie am Uterus kontraktionsfördernde Wirkungen (8, 9).

IKRAM berichtet ebenfalls, daß wäßrige und alkoholische Extrakte der Pflanze in geringer Dosierung die Herzaktivität stimulieren und sie in höherer Dosierung hemmen sowie nach vorübergehender Stimulation zentral dämpfend wirken.

Nach 14tägiger Applikation von 10 mg/100 g des alkoholischen Extrakts aus *Solanum nigrum* an Ratten wurde eine subnormale Spermatozoenanzahl festgestellt (14).

GHOSHAL behandelte drei Hunde mit deutlichem Ascites über 1 - 2 Wochen mit einem Sud aus *Solanum nigrum*. Er fand, daß der Ascites aufgrund einer gesteigerten Urinmenge zurückging und bezeichnet den Sud daher als bei Hunden mit Ascites diuretisch wirksam (16). In mehreren Versuchen konnte die Existenz biologisch aktiven Acetylcholins in den Beeren bestätigt werden (10).

Die hypothermische Wirkung des in *S. nigrum* enthaltenen Alkaloids Solasodin wurde 1976 von KULCSAR-GERGELY untersucht. Die Applikation einer einmaligen Dosis von 3 mg/kg führte bei normothermischen Ratten zu einer Senkung der Körpertemperatur um $1,5 \pm 0,3$ °C für 24 Stunden, bei normothermischen Mäusen um $2,0 \pm 0,2$ °C für 48 Stunden. Die Wirkung konnte durch Dosiserhöhung nicht verstärkt werden, andererseits trat auch keine Gewöhnung ein.

Bei Mäusen, in denen durch eine Suspension abgetöteter Bakterien (Pyrago R) oder durch 2,4-Dinitrophenol (DNP) Fieber induziert worden war, ging die Körpertemperatur durch Applikation von 1 mmol/kg Solasodin innerhalb einer Stunde auf Normalwerte zurück. Wurde zunächst Solasodin appliziert, so stieg die Körpertemperatur nach Gabe von Pyrago R nicht an, nach Gabe von DNP ergab sich bei einem Teil der Versuchstiere ein Anstieg der Körpertemperatur auf Normalwerte. Da der Effekt des zentral pyretisch wirkenden Pyrago R inhibiert wurde, der des peripher wirkenden (Erhöhung des Basalstoffwechsels) DNP jedoch weitgehend unbeeinflusst blieb, ziehen die Autoren aus ihren Ergebnissen den Schluß, daß Solasodin vor allem durch zentralen Ansatz antipyretische Wirkungen zeigt (13).

c) Klinische Erfahrungsberichte:

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Angaben über klinische Erfahrungsberichte.

Wirkung	Begründung	Literatur
laxierend	Erfahrungsbericht	1, 4, 7, 8
adstringierend	Erfahrungsbericht	7
tonisierend	Erfahrungsbericht	14
narkotisierend	Erfahrungsbericht	8
aphrodisierend	Erfahrungsbericht	7
kardial stimulierend	Erfahrungsbericht	7
umstimmend	Erfahrungsbericht	14
diuretisch	Erfahrungsbericht Tierversuch	1, 8, 14 16
analgetisch	Erfahrungsbericht	10
mydriatisch	Erfahrungsbericht Tierversuch	8 9, 10
spasmolytisch	Erfahrungsbericht	8, 10
antiallergisch	Erfahrungsbericht	7
antidiabetisch	Erfahrungsbericht	7
antipyretisch	Erfahrungsbericht	7
antiseptisch	Erfahrungsbericht	8
antidysenterisch	Erfahrungsbericht	8
tonisierend	Erfahrungsbericht	9
expektorierend	Erfahrungsbericht	4
antibakteriell	in vitro Versuch	8
respiratorisch	Tierversuch	8
cardiovaskulär	Tierversuch	3
hypothermisch	Tierversuch	3, 13
hämagglutinierend	in vitro Versuch	11
Effekt auf isoliertes Ileum	in vitro Versuch	3, 8

Wirkung	Begründung	Literatur
zentralnervös	Tierversuch	3
acetylcholinartig	in vitro Versuch Tierversuch	10 10
hämolytisch	in vitro Versuch	9
nekrotisierend	Tierversuch	9
lokal stark irritierend	Tierversuch	9
schleimhautreizend	Tierversuch	9
nierenreizend	Tierversuch	9
initial zentral erregend	Tierversuch	8, 9, 14
zentral dämpfend	Tierversuch	8, 9, 14
atemdepressorisch	Tierversuch	9
Darmperistaltik fördernd	Tierversuch	9
kontraktionsfördernd	Tierversuch	9
geringe Dosis: positiv chronotop	Tierversuch	8, 9, 14
hohe Dosis: negativ chronotop	Tierversuch	8, 9, 14
hypotensiv	Tierversuch	8, 9
Reduktion der Spermatozoenzahl	Tierversuch	14

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. CHOPRA, R. N.: Glossary of Indian Medicinal Plants, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi, 1956, p. 229.
2. CHOPRA, R. N.: Supplement to Glossary of Indian Medicinal Plants, Council for Scientific and Industrial Research, New Delhi, 1958, pp. 92 - 93.
3. DHAR, M. L. et al.: Screening of Indian Plants for Biological Activity, Part I, Ind. J. Exp. Biol., Vol. 6 Oct. 1968, pp. 232 - 244
4. PERRY, L. M. et al.: Medicinal Plants of East and Southeast Asia, MII Press, London 1980, pp. 394 - 995.
5. MADAUS, G.: Lehrbuch der biologischen Heilmittel, Bd. III, Georg Olms Verlag, Hildesheim 1976, S. 2560-2565.
6. HOPPE: Drogenkunde, De Gruyter Verlag, Berlin, 1975, S. 1010.
7. KURUP, P. N. et al.: Hand Book of Medicinal Plants, Central Council for Research in Ayurveda and Siddha, New Delhi, 1979, p. 96.
8. Central Council for Scientific and Industrial Research: The Wealth of India, New Delhi 1977, pp. 391 - 392.
9. GESSNER: Die Gift- und Arzneimittel von Mitteleuropa, 1953, S. 115 - 118.
10. DE MELO, A. C. et al.: Acetylcholine - like Activity in the fruit of the black nightshade, Acta Physiol. Latinoam, 28(4-5), 1978, pp. 171-178.
11. WOROWSKI, K. et al.: Antiproteolytic and haemoagglutinating activity of Solanaceae Plants, Acta. Pol. Pharm., 30(4), 1973, pp. 453 - 457.
12. SADASIVAM, S. et al.: Flavokinase of Solanum nigrum, Enzymologia 31(4), 1966, pp. 203-208.
13. KULCSAR-GERGELY: The Effect of Solasodine on the body temperature, Arzneim. Forsch. 26(1), 1976, pp. 55-57.
14. IKRAM, M.: A Review on the Medical Plants, Hamdard, Vol. XXIV, No. 1, p. 116.

15. VARSHNEY, I. P. et al.: Saponins and Sapogenins XXIX, Sapogenins of *Solanum nigrum* berries, *Phytochem.*, 1965, Vol. 4, pp. 967-968.
16. GHOSHAL, B. C.: Observations on the therapeutic actions of the indigenous Plant *Solanum nigrum* in the treatment of Ascites in the Dog, *J. Vet. & Anim Hus. Res.*, 1964, 8, pp. 121-125.

4.2.4 Cassia occidentalis

1. Bezeichnung der Arzneimittelpflanze

Botanische Bezeichnung: *Cassia occidentalis*
 Synonym: *Senna occidentalis*
 Familie: Leguminosae
 Sanskrit: Kasmarda

2. Bestandteile

Die Samen enthalten 36 % Schleim, 2,56 % fettes Öl, Tannin, Emodin, Glucose, Apigeninglykosid (8) und ein toxisches Albumin; Chrysarobin (Methyl-Dihydroxy-Anthranol) wurde aus dem Benzolextrakt des Samens isoliert. Das fette Öl enthält 19,7 % gesättigte Fettsäuren, 31,4 % Linolsäure, 30,7 % Oleinsäure, 6,3 % Linolensäure, 0,7 % ätherische Konstituenten, 7,4 % Nichtalkalienteile (3).

Durch Dünnschichtchromatographie wurden als weitere Bestandteile des Samens Aloe-Emodin und Rhein identifiziert (4).

In den Blättern von *Cassia occidentalis* sind Chrysophanol, Aloe-Emodin, Rhein und Emodin (5) und ein Rohstoff für Samengummi (6) enthalten.

Die Wurzel enthält 1,9 % freie Anthrachinone und 4,5 % Gesamtanthrachinone. Die zu Pulver zerriebene Wurzel wurde stufenweise mit Petroleumäther, Et₂O, CHCl₃ und EtOH extrahiert. Mittels Chromatographie auf SiO₂-Gel wurde ein Phytosterol (Gamma-sitosterol), 1,8-Dihydroxy-anthrachinon, Emodin, Quercetin, eine Substanz ähnlich dem Rhein, isoliert (7).

Der untersuchte Gesamtextrakt erbrachte den Nachweis von Emodin und Physcion, zwei unidentifizierte Pigmente mit dem Schmelzpunkt 214 - 216 ° C; Chrysophanol, Alpha-3-sitosterol und eines neuen Xanthons, Cassiolin, das als 7-Dihydroxy-5-Methoxycarbonyl-3-Methyl-Xanthon identifiziert wurde (9).

Die Früchte enthalten Apigeninglykosid (8).

3. Darreichungsformen

Der Samen als Dekokt (10).

Die zerstampften Blätter zur äußeren Anwendung bei Insektenstichen, Kopf- und Zahnschmerzen (10).

Das Dekokt der Blätter bei Magen- und Darmstörungen.

Der zu Brei zerkochte Samen als Umschlag bei Hautkrankheiten (11).

Der Samen, wenn er geröstet wird und damit seine pharmakologische Wirksamkeit verliert, wird als Kaffee-Ersatz, als sog. "Negerkaffee" verwendet (8).

4. Dosierungen

In der vorliegenden Literatur nicht beschrieben.

5. Wirkungen

Antitherpetisch, purgativ (10) antiperiodisch (12) (gegen intermittierend auftretende Fieberanfälle), diuretisch, antimikrobiell, antibiotisch (13) anthelmintisch (14) und antiviral (15).

6. Anwendungsgebiete

Obstipation verschiedener Genese (21), Diarrhöe, Magenschmerzen, Insektenbisse, Kopf- und Zahnschmerzen, Leukorrhöe (10), Wunden, Ulcera und Ringelflechte (Ringworm) (10).

7. Nebenwirkungen:

Wegen der Reizwirkung der Anthrone auf den Magen darf der Anteil an reduzierten Verbindungen 30 bzw. 50 % nicht übersteigen; außerdem kann die Anwendung von hohen Anthrachinondosen über einen längeren Zeitraum zu Entzündungen der Darmschleimhaut oder zu Leber- und Nierenschädigungen führen.

Die in der Pflanze enthaltene Gerbsäure (Tanninsäure) ist nur zum äußerlichen Gebrauch geeignet. Eine innere Anwendung erscheint wenig sinnvoll, da das Tannin im Magen-Darmtrakt eine unerwünschte Reizwirkung ausübt und zudem durch Hydrolyse rasch inaktiviert wird (21).

8. Kontraindikationen

Da die in der Pflanze enthaltenen Anthrachinone eine starke Hyperämie im kleinen Becken hervorrufen können, ist eine Anwendung bei Gravidität, Menstruation und Hämorrhoiden kontraindiziert (21).

9. Wechselwirkungen

werden nicht beschrieben.

10. Versuche und klinische Erfahrungsberichte:

a) In-vitro-Versuche:

Lillykutty und Santhakumari (1969) stellten im Verlauf einer Studie über die antibakterielle Wirkung von *Cassia fistula* fest, daß die in dieser Pflanze

enthaltenen Wirkstoffe Rhein, Quercetin und Apigenin, Glykosid, die auch in *Cassia occidentalis* enthalten sind und zu der Gruppe der Flavonoide gezählt werden, gegen *Staphylococcus aureus* und *albus*, *Bacterium megatherium*, *Salmonella flexneri*, *Salmonella shigae* und *Salmonella typhi* wirksam sind (16). Eine ähnliche bakteriostatische Wirkung stellte Gaid fest: *C. occidentalis* war gegen *S. aureus*, *Vibrio cholerae* (Ōgawa und Inaba), *B. subtilis* und *Proteus vulgaris* wirksam (13).

Beim Vergleich von *C. occidentalis* mit Hexylresorcinol (ein vielfach erprobtes Wurmmittel) wurde festgestellt, daß die Pflanze zwar anthelmintische Eigenschaften besitzt, aber eine beträchtlich geringere Wirksamkeit als Hexylresorcinol aufwies (14).

In einem weiteren Versuch wiesen Carson und frisch eine Inaktivierung des PR8-Grippevirus durch gefilterte und neutralisierte Tanninsäure fest, die auch in *C. occidentalis* enthalten ist (15).

Ähnliche Ergebnisse erbrachte ein Versuch von Fischer et al., die eine starke viruzide Wirkung der Tannine mit einer nur sehr geringen oder überhaupt keiner bakteriziden Wirkung nachwiesen. Dieser Versuch wurde mit Bakteriophagen des Wirtes *E. coli* durchgeführt, die Tannine waren bis zu einer Konzentration von 1:400 bei diesen Bakteriophagen viruzid (17).

b) Tierversuche:

Bei betäubten Hunden zeigte die Alkohol-Äther lösliche Fraktion von *C. occidentalis* p.i. einen deutlichen diuretischen Effekt in einer Dosis von 100 mg. (300 % Anstieg des Urinvolumens gegenüber Kontrollgruppe). Der Alkoholextrakt brachte den Tod von 2 Versuchstieren eine Stunde p.i. (18).

c) Klinische Erfahrungsberichte:

In der vorliegenden Literatur sind keinerlei klinische Studien beschrieben. Es liegen nur eine Reihe von Erfahrungsberichten (10) vor: Roi (China) und Ichimura (Japan) verwenden das Samendekokt bei Bauchschmerzen und Diarrhöe. Kariyone und Kimura verwenden die Blätter bei Insektenstichen. Auf den Philippinen empfiehlt Guerrero das Dekokt der Blätter bei Fieber, Alvins bei Kopfschmerzen. Sulit verschreibt es als Heilmittel bei Magen-Darmstörungen, Heyne bei Zahnschmerzen und Leukorrhöe, während es Guerrero und Quisumbing als Purgativ und Antiherpetikum erwähnen (10).

Vadkarni (12) beschreibt die Pflanze als Heilmittel zur Fieberbehandlung und als "Antiperiodicum". Auf Guam werden die zu einer Paste oder Salbe verarbeiteten Blätter als Heilmittel für Wunden und Ulcera angesehen und unter Hinzufügung reifer Samen gegen Ringelflechte und Krätze verwendet (10). Die Effektivität der Pflanze bei Hautkrankheiten wird der Anwesenheit von Anthrachinonderivaten, besonders Chrysophanol, als Aktivkomponente, zugeschrieben (8).

Wirkung	Begründung	Literatur
antiherpetisch	Erfahrungsbericht	10
antiperiodisch	Erfahrungsbericht	12
antipyretisch	Erfahrungsbericht	12
diuretisch	Tierversuch	18
antimikrobiell		
antibiotisch	Tierversuch	13
anthelmintisch	In vitro Versuch	14
antiviral	In vitro Versuch	2, 15
antifungal	In vitro Versuch	16
Anwendungsgebiete		
Obstipation verschiedener Genese	Erfahrungsberichte etc.	21
Diarrhöe	Erfahrungsbericht	10
Magenschmerzen	Erfahrungsbericht	
Insektenbisse	Erfahrungsbericht	
Kopf-/Zahnschmerzen	Erfahrungsbericht	
Leukorrhöe	Erfahrungsbericht	
Wunden, Ulzera	Erfahrungsbericht	
Ringelflechte	Erfahrungsbericht	

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. MOSS, N. S.: Single drug remedies, Vaidyasarathy Press Ltd., Kottayam, Indien, 1977, S. 13 ff.
2. PRAKASH, D. and PRASAD, S.: 1973, Pharmacognostical studies on *Cassia occidentalis* Linn., Jour. Res. Ind. Med. 9:3, 1974, p. 56 ff.
3. CHOPRA, R. N.: Glossary of Indian Medicinal Plants, C.S.J.R. New Delhi, p. 54, 1956.
4. SHAH, C. S. and SHINDE, M. V.: 1969, Phytochemical studies of seeds of *Cassia tora* and *C. occidentalis*, L. Indian J. Pharm. 31, p. 27.
5. SHAH, C. S., QUADRY, S.M.J.S. and TRIPATHY, M. P.: 1968 Indian *Cassia* species Part II. Pharmacognostical and phytochemical studies of leaves of *Cassia tora* and *C. occidentalis*. L. Indian J. Pharm. 30, 282.
6. WHITE, G. A. et al.: 1971, Economic Botany, p. 25, No. 1.
7. ALVES, C. A.: Pharmacognostical study of the root of *Cassia occidentalis*. Anais Fac. Farm. Pato 24, p.65-119 (1964).
8. HOPPE: Drogenkunde, De Gruyter, Berlin 1975, S. 236 ff.
9. GINDE et al.: 1970, Chemical investigations on *C. occidentalis* Linn. Isolation and structure of Cassiolinn, a new xanthone. J. Chem. Soc. 9, 1285.
10. PERRY, M. L. and MEITZER, J.: Medicinal Plants of East and Southeast Asia: Attributed Properties and Uses. MIT Press, Cambridge, Massachusetts and London, England
11. DEY, K.L.: 1970, in: The Wealth of India, p.98, Central Council for Scientific and Industrial Research, New Delhi, 1978.
12. NADKARNI: 1954, Erfahrungsbericht in Medicinal Plants of India, Vol. I, Indian Council of Medical Research, New Delhi, 1976, p. 200.
13. GAIND, K. N., BUDHIRAJA, R. D. and KAUL, R. N.: 1966. Antibiotic activity of *Cassia occidentalis* Linn. Indian J. Pharmac., Vol. 28, 9, p. 248 ff.
14. BUDHIRAJA, R. D. and GARG, K. N.: 1972, Anthelmintic activity of *Cassia occidentalis*, Linn. Ind. J. Pharmac. Vol. 35, No. 1, p. 44 ff., 1973.

15. CARSON, R. S. and FRISCH, A. W.: 1953. The inactivation of influenza viruses by tannic acid and related compounds. J. Bacteriol. 66, p. 572 ff.
16. LILLYKUTTY, L. and SANTHAKUMARI, G.: 1969. Antimicrobial activities of *Cassia fistula* Linn. Indian J. Pharm. 27, 338.
17. FISCHER, G. et al.: 1954. Über die chemische Natur des Acerins und die viruziden und antivirotoischen Effekte einiger pflanzlicher Tannine. Zentr. Bakteriol. Parasitenk. 161, 349.
18. BHIDE, N. K. and SHETH, U. K.: 1975. Diuretic property of *Cassia occidentalis*. J. Sci. Industr. Res., Vol. 16 c, June 1957, 142.
19. WAGNER, H.: Pharmazeutische Biologie, Bd. 2, Drogen und ihre Inhaltsstoffe, Gustav Fischer Verlag, S. 197-198, Stuttgart/New York (1980).

4.2.5 Terminalia arjuna

Wight & Arn.

1. Bezeichnung der Arzneimittelpflanze

Deutsch:	Almend
Hindi:	Arjuna
Sanskrit:	Haritaki
Botanische Bezeichnung:	Terminalia arjuna Wight & Arn.
Familie:	Combretaceae

Weitere Spezies der Gattung Terminalia:

T. bellerica, *T. bialata*, *T. calamansanai*, *T. catappa*, *T. citrina*, (*s. arborea*, *s. comintana*), *T. edulis*, *T. laurinoides*, *T. megalocarpa*, *T. microcarpa*, *T. nigrovenulosa*, *T. pierrei*, *T. superba*, *T. tomentosa* u. a.

2. Bestandteile

Die Rinde enthält beta-Sitosterol, Ellagsäure, Arjunsäure, Arjunetin, essentielle Öle, mehrere Zucker und Tannin (2, 6, 8, 11, 12, 13).

Das Glucosid Arjunetin (C₃₆ H₅₈ O₁₆ 3H₂O, Schmelzpunkt 238 - 240 °) stellt eine Esterverbindung aus Glucose und Arjunsäure (C₃₀ H₄₈ O₅ H₂O, Schmelzpunkt 335 °) dar (6, 8, 9).

Der Tanningehalt der Rinde beträgt 15 - 24 % (5, 6). Weiterhin wurden in der Rinde Calcium, Saponin und Leucodelphinidin nachgewiesen (3, 6, 12, 13).

Der alkoholische Extrakt der Rinde enthält CaO 0,33 %, MgO 0,078 % und Al₂O₃ 0,076 % (6).

Die Früchte enthalten Arjunsäure, mehrere Zucker (u. a. Mannitol) und Tannin (6, 13). Der Tanningehalt beträgt 7 - 20 % (6). Im wasserlöslichen Auszug wurde ein beträchtlicher Gehalt an Kaliumchlorid nachgewiesen (6).

Die Blätter enthalten Protein (10 %), Fasern (8 %), Zucker (6 %), Stärke (11 %) und Minerale (7 %) (6).

3. Darreichungsformen

intern: pulverisierte Rinde in Milch (1, 3, 6)
Milch-Sud der Rinde (1, 5, 6, 10)

extern: Saft der frischen Blätter (2, 6)
Asche der Rinde (2)
Sud der Rinde (1)
Salbe aus der Rinde und Honig (1)

4. Dosierungen

Für den Milchsud wird die Dosierung von 1/2 - 1 ounce (1 oz = 31,1 g) (1) bzw. 20 - 50 ml 3 x täglich (5) angegeben. Für das Pulver werden 10 - 30 g jeweils morgens (1) bzw. 10 - 15 g mit 15 ml Honig 2 x täglich (5) angegeben.

5. Wirkungen

Die interne Applikation der Rinde als Pulver oder Sud hat, den Erfahrungsberichten der ayurvedischen Medizin zufolge, eine Vielzahl von Wirkungen: kardial stimulierend, tonisierend, adstringierend, steinlösend, kühlend, diuretisch, antipyretisch, antidysenterisch, choleretisch. Darüberhinaus soll sie den Blutfluß regulieren und wundheilend wirken (1, 2, 3, 5, 6, 13).

Den Früchten wird eine tonisierende und desobstruierende Wirkung zugeschrieben (2, 6, 13).

Im Tierversuch zeigten sich barbituratverstärkende (4) und hypotensive (7) Effekte. Ferner wurde eine Koagulation menschlichen Samens beobachtet (4).

6. Anwendungen

In der indischen Volksmedizin wird die interne Applikation der Rinde oder ihres Sudes bei Herzerkrankungen, Hypertension, Leberzirrhose, Gallenbeschwerden, Diarrhöe, Dysenterie, Sprue und Blutungen sowie bei Frakturen und Prellungen mit Ecchymosis und als Antidot bei Vergiftungen empfohlen (1, 2, 3, 5, 6, 13).

Die externe Anwendung erfolgt bei Hautabschürfungen, -geschwüren und -verhärtungen, Schanker und Akne sowie nach Skorpionstich (1, 2, 10, 13).

Der Saft frischer Blätter kommt bei Ohrenschmerzen zur Anwendung (2, 6, 13).

7. Nebenwirkungen:

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Nebenwirkungen.

8. Kontraindikationen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Kontraindikationen.

9. Wechselwirkungen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Wechselwirkungen.

10. Versuche und klinische Erfahrungsberichte:

a) In-vitro-Versuche:

Dhawan et al. führten 1976 im Rahmen einer Screening-Untersuchung indischer Pflanzen eine Reihe von in-vitro-Versuchen mit 50 % alkoholischem Extrakt aus *T. arjuna* durch. Folgende Tests waren negativ:

- antibakterielle Aktivität (gegen *Bacillus subtilis*, *Staph. aureus*, *Salmonella typhi*, *E. coli*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Rv)
- antifungale Aktivität (gegen *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *Aspergillus niger*)
- spermicide Aktivität.

Hingegen konnte ein Einfluß auf tierische und menschliche Spermien erwiesen werden. Verwendet wurden Präparate fruchtbarer männlicher Albinoratten und 7 männlicher Spender mit mehr als 2 Kindern. Nach Prüfung der Spermienmobilität wurden die Proben auf einem Objektträger mit einigen Tropfen einer 2 %-igen Lösung des Extrakts in einem isotonen Phosphatpuffer nach Sörensen (pH 8) in Verbindung gebracht, kurz gemischt und unter dem Phasenkontramikroskop untersucht. Die Kontrollgruppe stellten Proben mit Pufferlösung ohne Pflanzenextrakt dar. Der dreimalige Untersuchungsvorgang ergab für den Extrakt aus *T. arjuna* eine Koagulation des Samens (4).

b) Tierversuche:

Im Rahmen der selben Untersuchung führten die Autoren auch eine Reihe von Tierversuchen durch. Folgende Tests waren negativ:

- kardiovaskuläre Aktivität
- respiratorische Aktivität
- hypoglykämische Aktivität
- antiinflammatorische Aktivität
- antineoplastische Aktivität (gegen lymphozytäre Leukämie bei Mäusen)
- z. T. zentralnervöse Aktivität

Einige Tests auf zentralnervöse Aktivität waren positiv. Bei Mäusen beiderlei Geschlechts konnten nach intraperitonealer Injektion von 125 bzw. 250 mg/kg des Extrakts während der ersten beiden Stunden nach Applikation allgemeine zentralnervöse Reaktionen beobachtet werden. Darüberhinaus wurde eine barbituratpotenzierende Wirkung festgestellt. Zwei Gruppen von Versuchstieren wurden jeweils 45 mg/kg Pentobarbiton injiziert. Bei den Tieren der zusätzlich mit 125 bzw. 250 g/kg Extrakt behandelten Gruppe kehrte der Aufricht-Reflex später wieder als bei den Tieren der Kontrollgruppe (4). Die LD 50 betrug für die intraperitoneale Applikation bei Mäusen 500 mg/kg (4).

Im Gegensatz zu Dhawan et al. fanden Singh et al. 1978 bei Tierversuchen eine deutliche kardiovaskuläre Aktivität des alkoholischen Extraktes aus *T. arjuna*. Intravenöse Applikation führte zu dosisabhängiger Senkung von Blutdruck und Herzfrequenz. Die Reaktion auf Carotisdruck wurde blockiert. Die Reaktion auf intravenöse Gabe von Noradrenalin und elektrische Stimulation der präganglionären Anteile des nervus splanchnicus blieben erhalten. Auch nach bilateraler Vagotomie lösten größere Dosen noch eine milde Bradykardie aus. Der hypotensive Effekt blieb von der bilateralen Vagotomie unbeeinflusst, die beidseitige Entfernung des Ganglion stellatum reduzierte die hypotensive Wirkung. Die Autoren ziehen aus ihren Ergebnissen den Schluß, daß die kardiovaskulären Effekte der *T. arjuna* im wesentlichen auf zentralen Wirkungen beruhen (7).

c) Klinische Erfahrungsberichte:

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über klinische Studien.

Wirkung	Begründung	Literatur
kardial stimulierend	Erfahrungsbericht	1, 2, 3, 5
adstringierend	Erfahrungsbericht	1, 2, 5
tonisierend	Erfahrungsbericht	1, 2, 3, 6
desobstruierend	Erfahrungsbericht	2, 6
steinlösend	Erfahrungsbericht	1
kühlend	Erfahrungsbericht	1
diuretisch	Erfahrungsbericht	3, 6
choleretisch	Erfahrungsbericht	1
zentral dämpfend	Tierversuch	4
antipyretisch	Erfahrungsbericht	1, 2, 5, 6
antidysenterisch	Erfahrungsbericht	6
Koagulation menschl. Spermien	in-vitro-Versuch	4
hypotensiv	Tierversuch	7
bradykardisierend	Tierversuch	7

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. DASTUR, J. F.: Medicinal Plants of India and Pakistan, Taraporevala Sons & Co., Bombay 1962, pp. 162 .
2. CHOPRA, R. N.: Glossary of Indian Medicinal Plants, C.S.J.R. New Delhi, 1956, p. 241.
3. CHOPRA, R. N. et al.: Supplement to Glossary of Indian Medicinal Plants, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi, 1958, pp. 95.
4. DHAWAN, B. N. et al.: Screening of Indian Plants for Biological Activity: Part VI in: Indian J. Exp. Biol., Vol 15, March 1977, pp. 208 - 219.
5. KURUP, R. N.: Hand book of Medicinal Plants, Central Council for Research and Ayurveda and Siddha (CCRAS), New Delhi, 1979, p. 13.
6. Council for Scientific and Industrial Research: The Wealth of India, New Delhi, 1976, V.X., pp. 161-162.
7. SINGH, N. et al: The Mechanism of Cardiovascular Effects of *T. arjuna*, in: J. Mol. Cell. Cardiol. 10/Suppl. 1, (107) 1978, pp. 107.
8. ROW, L. R. et al.: Chemical Examination of Terminalia species: Part XII, Indian J. Chem., Vol. 8, August 1970. pp. 716 - 721.
9. ROW, L. R. et al.: Chemical Examination of Terminalia species: Part XIII, Indian J. Chem., Vol. 8, Sept. 1970. pp. 772 - 775.
10. HARTWELL: Plants used against cancer, Lloydia 31/71, 1968.
11. DHAWAN, N. N. et al: Screening of Indian Plants for Biological Activity: Part VII, Indian J. Exp. Biol., Vol. 16, March 1978, pp. 348.
12. ROW, L. R. et al: Chemistry of Terminalia Species, Part IV. Chemical Examination of Terminalia arjuna in: Jour. Ind. Chem. Soc., Vol. 39, No. 2, 1962, pp. 89 - 92.
13. HAGERS Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Band VI c, S. 43, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1967.

4.2.6 Achillea millefolium

1. Bezeichnung des Arzneimittels:

Botanische Bezeichnung: *Achillea millefolium*
 Familie: Compositae
 Deutsch: Schafgarbe
 Englisch: The milfoil

Bei Hochmannova wird die Schafgarbe im Englischen auch mit common yarrow bezeichnet (12).

Hindi: Biranjasif

2. Bestandteile des Arzneimittels

Verwendet werden von der Pflanze das Kraut (*Herba millefolii*) und die Blüten (*Floris millefolii*) (1). Das Kraut enthält: 0,18 - 0,5 % ätherische Öle, Achillein (Achillin), glykosidische Bitterstoffe, Stachydrin, Cholin, Glykokolibetain, Polyine, Apigenin, Inulin, Ascorbinsäure, Aconitsäure, Asparagin, ca 1,86 % fettes Öl mit Linol-, Öl-, Myristin- und Palmitinsäure, ca. 0,6 % Harz, Flavone, Benzaldehydcyanhydrid-Glycosid. Die Schafgarbenblüten enthalten zu 0,5 % ätherisches Öl (siehe unten), Achillein (Achillin), Gerbstoffe, glykosidische Bitterstoffe, Proazulene, Azulenogene, Chamazulen, sowie die im Kraut enthaltenen Stoffe. Der Chamazulengehalt des Destillationsöles kann bis zu 40 % betragen. Neben dem Matrizin sind in der Droge noch die Proazulene Deacetylmatricin und Millefolin enthalten. Eine weitere Verbindung, das bitter schmeckende Achillin, gilt nicht als Proazulen. Es liefert bei der Destillation das sogenannte "Grünazulen", das aber dem Chamazulen in seiner Wirkung ähnlich ist. Die für das Kamillenöl charakteristischen En-In-Dicycloäther finden sich bei der Schafgarbe nur in der Wurzel. Für die antiphlogistische Wirkung der Schafgarbe scheint neben den Azulen ein noch nicht aufgeklärter Protein-Kohlenhydratkomplex verantwortlich zu sein. Die spasmolytische Wirkung geht hauptsächlich auf die wasserlöslichen Apigenin- und Luteolin-O-Glycoside zurück (11). Inhaltstoffe des ätherischen Öls: Azulen, Caryophyllen, Eucalyptol, 8 - 10 % Cineol, d-alpha-Pinen, Beta-Pinen, 1-Borneol, Bornylacetat, 1-Kampfer, Spuren von Eugenol, 1-Limonen, Sesquiterpen, Salicylsäure, Menthol, 1-Camphen, Isovaleriansäure sowie Turfural. Hörhammer et al. isolierten aus dem Kraut von *Achillea millefolium* durch Polyamidchromatographie Luteolin-7-Monoglucosid und bewiesen seine Struktur durch eine Neusynthese aus Luteolin und alpha-2,3,4-Triacetyl-Glucopyranosylbromid (13).

3. Darreichungsformen

Flüssige Darreichungsformen zur systemischen sowie lokalen Anwendung. Verwandt wird von der Schafgarbe das ganze Kraut, *Herba millefolii*, hauptsächlich als Tee oder als gebrauchsfertiger Pflanzensaft immer kurmäßig für mehrere Wochen (1, 10).

4. Dosierungen

2 - 3 Löffel des Saftes täglich oder 20 - 30 Tropfen der Tinktur dreimal täglich oder 2 - 3 Teelöffel voll (3,8 - 5,7 g) zum heißen Aufguß täglich werden angewendet (7).

5. Wirkungen

Hypotensiv, spasmolytisch, antiphlogistisch, adstringierend, hämostyptisch, karminativ, schwach antipyretisch und emmenagog (2, 3, 14, 6, 4).

6. Anwendungsgebiete

Madaus stellt bei den Anwendungen von *A. millefolium* die hämostyptischen Effekte bei Blutungen aus allen Organen, insbesondere aus Lunge, Mastdarm, Uterus, Blase und Nase in den Vordergrund seiner Betrachtungen. Darüberhinaus nennt er als Indikationsgebiete Gastro- und Enteropathien, insbesondere solche spasmodischen Charakters wie Dyspepsien, Obstipation, Diarrhoe, Kolik, aber auch Hyperacidität, Gastritis und Enteritis. Nephro- und Cystopathien wie Cystitis, Blasenschwäche und Enuresis, Hepatocholecystopathien sowie Erkrankungen der Atmungsorgane (Lungenkatarrh, Husten, Bronchitis) fallen ebenfalls in den Anwendungsbereich der *Achillea*. Bei äußerlichen Applikationsformen nennt er schließlich die Wundbehandlung bei Ulzera, Rhagaden und Impetigo (7).

Von anderen Autoren werden die spasmolytischen Eigenschaften bestätigt. Perry erwähnt darüberhinaus noch die Wirkung von *Achillea millefolium* als Adstringens und Emmenagogum (8).

Laut Weiss ist die Schafgarbe in der Hauptsache ein Tonicum amarum mit zusätzlichen entzündungshemmenden, karminativen und spasmolytischen Eigenschaften. Er sieht die Wirkung von *Achillea millefolium* hauptsächlich bei Frauenkrankheiten (10).

Braun stellt in seinem Arzneimittelpflanzenlexikon fest, daß die eigentliche Pharmakodynamik der Droge noch recht ungeklärt ist. Durch ihren Gehalt an Bitterglycosiden und bitter schmeckenden Proazulenen bzw. Azulenogenen gehört die Schafgarbe zu den Amara, welche den "Strom

der Verdauungssäfte" anregen sollen. Eine geringe spasmolytische Wirkung ist lt. Braun sicher auf Bestandteile des ätherischen Öls zurückzuführen. Als mildes Amaro-Tonikum findet es bei unspezifischen Gastritiden und Dyspepsien Verwendung (1). Wagner vergleicht die Wirkung von *Achillea millefolium* mit der von Kamille (11).

7. Versuche und klinische Erfahrungsberichte

Die Untersuchungen bzw. Studien, die über *Achillea millefolium* der zur Verfügung stehenden Literatur zu entnehmen waren, enthielten sowohl in vitro Studien als auch Tierversuche und sind wegen dem Zusammenhang hier nicht voneinander getrennt dargestellt:

In vitro Versuche und tierexperimentelle Untersuchungen:

J. P. Tewari et al. prüften die Wirksamkeit der durch alkoholische Extraktion der *Herba achilleae* erhaltenen Substanz Achillein, eines Laktons (C₁₅H₁₈O₃), an verschiedenen tierexperimentellen Modellen. Die Testergebnisse zeigten einen kardial-depressorischen Wirkmechanismus des Achillin. In Abhängigkeit der Dosis konnte mit Hilfe kymographischer Registrierungen eine Abnahme von Frequenz, Tonus und Amplitude der Ventrikelkontraktionen des perfundierten isolierten oder in situ belassenen Froschherzens festgestellt werden. Dieser Effekt konnte durch eine weitere Zugabe von Atropin nicht unterbunden werden.

Eine spasmolytische Aktivität konnte an isolierten Ileumschlingenpräparaten sowie in geringerem Ausmaß auch am Magen-Darm-Trakt narkotisierter Hunde nachgewiesen werden. Interessanterweise antagonisiert Achillein dabei zugleich die durch Oxytocin, Acetylcholin, Histamin, Bariumchlorid und 5-HT hervorgerufenen Spasmen. Die durch Achillein bewirkte Relaxation der Darmschlingen hingegen konnte durch diese Spasmogene nicht aufgehoben werden. Den Autoren zu Folge lag der Schluß nahe, daß es sich bei Achillein um eine indirekt spasmolytisch wirkende Substanz handelt. Schließlich konnte ein allmählicher, statistisch signifikanter (p kleiner 0,05) Abfall der Körpertemperatur bei Albino-Ratten beobachtet werden (9).

Screening-Untersuchungen zeigten, daß *Achillea millefolium* lokale und systemische anti-inflammatorische Effekte besitzt. Verschiedene Fraktionen der Inhaltsstoffe von *Achillea* wurden an dem im folgenden beschriebenen tierexperimentellen Entzündungsmodell getestet: Jeweils 8 weiblichen Mäusen (Swiss-Webster, 18 - 25 g) wurde subkutan 0,125 mg Hefe in die linke Pfote und unmittelbar in Anschluß daran 40 mg/kg der jeweils zu erprobenden Fraktion in die Subscapular-Region injiziert. Drei Stunden später wurden die Tiere getötet und deren Pföt-

chen im Gelenk exartikuliert. Durch vergleichende Gewichtsbestimmungen der rechten und linken Mäusepfötchen kann anschließend auf das Ausmaß der Ödembildung geschlossen werden. Alle in diesem Modell als wirksam bewerteten Fraktionen erwiesen sich bei der zur chemischen Analyse der Inhaltsstoffe durchgeführten Prüfung als Proteine und Kohlenhydrate. Diese konnten in keiner der als unwirksam eingestufenen Fraktion nachgewiesen werden. Elektrophorese und weitere Auftrennung mit Hilfe der Nylonchromatographie lassen den Schluß zu, daß es sich bei den aktiven antiphlogistischen Wirkkomponenten der *Achillea millefolium* um Eiweiß-/Kohlenhydratkomplexe (Glycoproteine) handelt. Ihre Wirksamkeit in der reinsten und somit konzentriertesten Fraktion XII lag an dem hier geschilderten tierexperimentellen Entzündungsmodell mit einer Ödemrückbildung von 35 % unter den ebenfalls getesteten Wirkungen von Indometacin (62 %) und Corticotropin (53 %). Sie überstieg jedoch deutlich diejenigen von Acetylsalicylsäure (19 %) und Phenylbutazon (26 %) (5).

Klinische Studien waren der zur Verfügung stehenden Literatur nicht zu entnehmen, jedoch sind die Wirkung von *Achillea millefolium* am Menschen in zahlreichen bereits erwähnten Erfahrungsberichten zusammengefaßt.

8. Nebenwirkungen:

In toxischer Dosierung kann eine verstärkte Blutungsneigung auftreten. Laut Braun sind im Schrifttum verschiedentlich Ideosynkrasien, ähnlich einer "Wiesendermatitis", mit urticariellen Symptomen beschrieben worden (1, 7).

9. Wechselwirkungen

werden in der zur Verfügung stehenden Literatur nicht erwähnt.

10. Gegenanzeigen

werden in der zur Verfügung stehenden Literatur nicht erwähnt.

Wirkung	Begründung	Literatur
Hypotensiv	Erfahrungsbericht	2
Spasmolytisch	Erfahrungsbericht Tierversuch	1, 7, 8, 10 9
Antiphlogistisch	Erfahrungsbericht Tierversuch	3, 10 5
Adstringierend	Erfahrungsbericht	3, 6, 7, 8
Hämostyptisch	Erfahrungsbericht	3, 7, 8, 10
Karminativ	Erfahrungsbericht	2, 4, 10, 15
Tonikum	Erfahrungsbericht	2, 3, 15
Antipyretisch	Erfahrungsbericht Tierversuch	2, 3, 4 9
Emmenagog	Erfahrungsbericht	2, 3, 6, 7, 8
Diaphoretisch	Erfahrungsbericht	2
Stimulierend	Erfahrungsbericht	2, 15
Gastro- und Enteropathie	Erfahrungsbericht	1, 3, 7
Nephro- und Cystopathie	Erfahrungsbericht	3, 7
Erkrankungen der Respi- rationsorgane	Erfahrungsbericht	2, 3, 7, 8
Gynäkologische Erkrankungen	Erfahrungsbericht	10
Äußerlich zur Wundbehandlung	Erfahrungsbericht	3, 7
Gicht	Erfahrungsbericht	7
Rheuma	Erfahrungsbericht	7
Atherosklerose	Erfahrungsbericht	7
Fieber (Grippe, Malaria)	Erfahrungsbericht	2, 3, 7
Neurasthenie	Erfahrungsbericht	7
Neuralgie	Erfahrungsbericht	7
Diabetes	Erfahrungsbericht	7

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. BRAUN, H.: Arzneipflanzenlexikon, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, S. 1-2, 1979.
2. CHOPRA, R. N., NAYAR, S. L., CHOPRA, I. C.: Glossary of Indian medicinal plants, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi, pp. 3-4, 1956.
3. DASTUR, J. F.: Medicinal plants of India and Pakistan, B. Taraporevala Sons & Co. Pvt. Ltd., pp. 6-7, Bombay, 1962
4. The Wealth of India, CSIR, New Delhi 1978
5. GOLDBERG, A. S., MUELLER, E. C., EIGEN, E., DESALVA, S. J.: Isolation of the anti-inflammatory principles from *Achillea millefolium* (Compositae), Journal of Pharmaceutical Sciences, Issue 8, Publ. 69, Series 58, pp. 938-41
6. HOPPE: Drogenkunde, de Gruyter Verlag, Berlin, 1977
7. MADAUS, G.: Lehrbuch der biologischen Heilmittel, Georg Thieme Verlag, 1976, Bd. III, S. 1911 ff.
8. PERRY, M. L.: Medicinal plants of East and Southeast Asia: attributed properties and uses, MIT Press, Cambridge, p. 82, 1980
9. TEWARI, J. P., SRIVASTAVA, M. C., BAJPAI, J. L.: Phytopharmacologic studies of *Achillea millefolium* Linn, Indian J. Med. Sci. 28/8, 3, pp. 331-336, 1974
10. WEISS, R. F.: Lehrbuch der Phytotherapie, S. 112-113, 356-357, Hippokrates Verlag, 1980
11. WAGNER, H.: Pharmazeutische Biologie, 2. Drogen und ihre Inhaltsstoffe, Gustav Fischer Verlag Stuttgart-New York, S. 61, 1980.
12. HOCHMANNOVA, J. et al.: On Terpenes. CXXVII. Isolation and structure of sesquiterpenic lactones from common yarrow (*Achillea millefolium* L. vom 09.11.1960) entnommen aus Dokumentationsmaterial Prof. Dr. H. Wagner, Pharmazeutisches Institut der Universität München.
13. HÜRHAMMER, L. et al.: Isolierung von Luteolin-7-glykosid und Synthese des Glukosids. Acta Chim. Hung. Tomus 40, S. 467-469, 1964
14. NADKARNI, K. M.: The Indian Materia medica. Vol. I, Popular Prakashan, Bombay, p. 20, 1954.

4.2.7 Tamarix gallica Linn.

1. Bezeichnung der Arzneimittelpflanze

Deutsch: Tamariske
 Hindi: Jhau
 Sanskrit: Jhavuka
 Botanische Bezeichnung: *Tamarix gallica* Linn.
 Synonym: *T. troupii* und *T. indica*
 Familie: Tamariceae

Weitere Spezies der Gattung *Tamarix*: *T. africana*, *T. amplexicaulis*, *T. aphylla*, *T. articulata*, *T. chinensis*, *T. dioica*, *T. fures*, *T. germanica*, *T. juniperina*, *T. mammifera*, *T. nilotica*, *T. pallasii*, *T. passerinoides*, *T. ramosissima*, *T. Salina*, *T. tetragyna*.

2. Bestandteile

Die durch Insektenstiche auf den Zweigen entstehenden Gallen enthalten 40 - 50 % Tanninsäure (2, 4, 5, 6, 7, 8, 9) und Gallussäure (7). Die Blätter enthalten Tamarixin und Tamarixetin, die Wurzeln Ellagsäure (9, 10). Im Manna der *T. gallica* sind Rohrzucker, Lävulose, Dextrose und Dextrin enthalten (6, 7). Aus Blättern und Stamm werden das Färbemittel Quercetin-äthyläther (Methylquercin) und ein aus Ellagsäure und Gallussäure bestehender Gerbstoff gewonnen (3, 5).

3. Darreichungsformen

intern: Dekokt der Gallen und der Rinde (1, 6, 2)
 Pulver der Gallen (6)
 Saft der Pflanze, evtl. mit Milch (1, 6)

extern: Dekokt der Gallen und der Rinde, auch als Mittel zum Gurgeln (1, 6, 2, 9)
 Dekokt der Früchte und der Blätter als Mittel zum Gurgeln (6)
 Dampf der gekochten Blätter (5)
 Salbe aus den Gallen (1,8 - 3,6 g), Opium (0,9 g) und Öl (ca. 29 ml), gleichwertig mit unguentum galle cum opio (1, 6, 2, 9)

4. Dosierungen

Vom Dekokt der Gallen und der Rinde wird die Einnahme in einer Dosis von 30 - 60 ml empfohlen (6).

5. Wirkungen

Die Rinde und Gallen wirken den Erfahrungsberichten der ayurvedischen Medizin zufolge adstringierend, tonisierend und detergierend (1, 2, 5, 10).

Dem Saft werden mild laxierende, expektorierende, detergierende und appetitfördernde Wirkungen zugeschrieben (1, 2, 6, 7).

6. Anwendungsgebiete

In der indischen Volksmedizin ist die interne Anwendung der Gallen wie auch der Blätter bei Diarrhöe und Dysenterie weit verbreitet (1, 2, 5, 6, 9, 10).

Der Saft ist ein beliebtes Laxans und wird wegen des süßen Geschmacks und der milden Wirkweise vor allem für Kinder empfohlen (1, 2, 6, 7).

Ferner ist es ein Bestandteil mehrerer Aperitive und Hustensäfte (6, 7).

Das Dekokt der Gallen und Blätter wird wegen seiner adstringierenden Wirkung bei Hautkrankheiten wie Geschwüren, Wunden, Leukodermie, Hämorrhoiden, Analfissuren und bei Munderkrankungen wie Stomatitis, Zahnfleischulcerationen und Halsschmerzen verwendet (1, 2, 5, 6, 9).

Auch der Dampf der gekochten Blätter findet gegen Wunden, Geschwüre und Hämorrhoiden Anwendung (5).

Die Gallen und Blätter sollen bei Augenerkrankungen und Milz- und Leberleiden Besserung bringen (5, 10).

7. Nebenwirkungen:

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Nebenwirkungen.

8. Kontraindikationen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Kontraindikationen.

9. Wechselwirkungen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Wechselwirkungen.

10. Versuche und klinische Erfahrungsberichte:a) In-vitro-Versuche:

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über in-vitro-Versuche.

b) Tierversuche:

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Tierversuche.

c) Klinische Erfahrungsberichte:

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Angaben über klinische Erfahrungsberichte.

Wirkung	Begründung	Literatur
adstringierend	Erfahrungsbericht	1, 2, 5, 8, 9, 10
tonisierend	Erfahrungsbericht	5
detergierend	Erfahrungsbericht	1, 2, 6, 7
laxierend	Erfahrungsbericht	1, 2, 6, 7
expektorierend	Erfahrungsbericht	1, 2, 6, 7
appetitfördernd	Erfahrungsbericht	6, 7

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. DASTUR, J. F.: Medicinal Plants of India and Pakistan. Taraporevala Sons & Co., Bombay 1962, pp. 159 - 160.
2. CHOPRA, R. N. et al.: Glossary of Indian Medicinal Plants, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi 1956, p. 239.
3. MADAUS: Lehrbuch der biologischen Heilmittel, Bd. III, Georg Olms Verlag, Hildesheim, 1976, S. 2664 - 2667.
4. HOPPE: Drogenkkunde, De Gruyter Verlag, Berlin, 1975, S. 1058.
5. KIRTIKAR, K. R. et al.: Indian Medicinal Plants, 2nd Ed., India, Lalit Mohan Basu, 1933, v. I. pp. 246 - 250.
6. NADKARNI, A. K.: Indian Materia Medica, Bombay, 1976, 2nd Ed., pp. 1194 - 1195.
7. DYMOCK, W., Hamdard. Special issue pharmacographia Indica, Pakistan, The Institute of Health & Tibbi Research, 1972, v. xv., (1 - 2), pp. 48 - 49.
8. CHOPRA, L. C. et al.: Chopra's indigenous drugs of India, 2nd Ed. Calcutta, 1958, p. 687.
9. Central Council for Scientific and Industrial Research: The Wealth of India, New Delhi, 1977, pp. 124 - 125.
10. SHARMA, R. C. et al.: Chemical Examination of Tamarix gallica in: Ind. J. Chem., Vol. 3, p. 48, Jan. 1965.

4.2.8 E c l i p t a a l b a

1. Bezeichnung der Arzneimittelpflanze

Botanische Bezeichnung: *Eclipta alba* Hassk.

Synonym: *E. prostrata*, *E. erecta*.

Familie: Compositae-Asteraceae

Sanskrit: Bhringaraja

2. Bestandteile

Im Alkoholextrakt der Gesamtpflanze und der Blätter sind Zuckerbestandteile mit reduzierenden Eigenschaften enthalten. Der Petroleum-Ätherextrakt der Samen enthält Sterole. Wedelolacton (Schmelzpunkt 325 bis 330 °C) wurde aus Blättern und Stengel isoliert (1).

Die Hydrolyse des Petroleum-Ätherextraktes der getrockneten Blätter ergab als Inhaltsstoffe Stigmasterol und im Eluat eine Schwefelkomponente (Schmelzpunkt 150 - 151 °C), die als alpha-terthi-enyl-Methanol identifiziert wurde ($C_{13}H_{16}S_3O$) (2).

Neben einigen schwefelhaltigen Peptiden wurde im Alkoholextrakt der Pflanze Desmethylwedelolacton und ein neues Glykosid Desmethylwedelolacton-7-Glykosid nachgewiesen (3). Außerdem sind in der Pflanze noch ein Alkaloid, Eklipitin und 0,08 % Nikotin enthalten (4).

3. Darreichungsformen und 4. Dosierungen

Da diese Angaben in der Literatur zusammengefaßt sind, werden sie der Einfachheit halber hier ebenfalls zusammengefaßt:

- Der Saft der frischen Pflanze in einer Dosierung von 2 - 7 ml täglich bei Leberfunktionsstörungen, Wassersucht, Fieber und Rheumatismus.
- Das Frischpflanzendekokt in einer Dosierung von 1 Teelöffel zweimal täglich als Tonikum,
- Der Pflanzensaft in hoher Dosierung als Emetikum.
- Eine Paste aus dem Kraut hergestellt, vermischt mit Sesamöl
- Der Saft der Blätter in einer Dosierung von 1 Teelöffel täglich bei Fieber, Gelbsucht und anderen Leberfunktionsstörungen
- Ein Bolus, hergestellt aus der Pflanze, in der Größe einer Limone, vermischt mit Quark und einigen Pfefferkörnern wird bei einer katarrhalischen Gelbsucht jeden Tag morgens eine Woche lang verabreicht.
- Das Dekokt der Blätter bei Uterushämorrhagien in einer Dosierung von 60 bis 120 ml zweimal täglich.
- Ein Dampfbad aus Blättern soll bei Hämorrhoiden helfen
- Ca. 10 g der Wurzel mit Salz in abgebrühtem Urin wirken als Purgans und Emetikum (5).

5. Wirkungen

Antiviral, antibiotisch, antipyretisch, antiperiodisch, antiasthmatisch, antitussiv, hämostatisch und wundreinigend, purgativ, emetisch, negativ chrono- und inotrop und dadurch hypotensiv, analgetisch, cholagog und tonisch. In der ayurvedischen Medizin wird es als das beste Mittel gegen Leberzirrhose bezeichnet (10).

6. Anwendungsgebiete

Leberfunktionsstörungen und andere Leberleiden, Gallenleiden, Leber- und Milzvergrößerungen, Hydrops, Drüsen-schwellungen, Elephantiasis, Quetschungen, offene Wunden und Ulzera, Uterushämorrhagien, Erkrankungen der Atemorgane wie Husten, Bronchitis, Asthma etc., Neugeborenenkatarrh, Fieber, Rheuma, akute und chronische Hautkrankheiten, Kopf- und Zahnschmerzen, Augenkrankheiten und bei Skorpionstichen.

7. Versuche und klinische Erfahrungsberichte

a) In vitro Versuche

Dhar et al. (1968) konnten in einem breit angelegten Screening indischer Pflanzen auf biologische Aktivitäten die Wirksamkeit des Alkoholextraktes von *E. alba* gegen das Rhanikhet-Virus nachweisen (6). Der Extrakt der Schöblinge zeigte in vitro eine deutliche antibiotische Aktivität gegen *S. aureus* und *E. coli* (7).

In vitro konnte außerdem eine Inaktivierung des HBs-Antigens durch *Eclipta alba* nachgewiesen werden (17). Genaueres hierzu siehe Kurzmonographie *Phyllanthus niruri* Linn.

b) Tierversuche

Eine negativ inotrope und negativ chronotrope Wirkung des wasserlöslichen Extraktes der Blätter konnte am isolierten Froschherzen festgestellt werden, die am isolierten Kaninchenherzen nicht nachweisbar war. Die i.v. Applikation des Extraktes beim anästhesierten Hund bewirkte eine sofortige Senkung der Herzfrequenz und eine Abnahme der Kontraktionsamplitude der Vorhöfe und der Ventrikel; dies hielt ca. 15 Minuten an. Der Extrakt wirkte unabhängig von der Anwesenheit von Anticholinergika und/oder Antihistaminika. Der Einfluß von Adrenalin auf den Blutdruck wurde von dem untersuchten Extrakt nicht beeinflusst.

Weiter zeigte sich ein signifikanter spasmogener Effekt am isolierten Rattenuterus und am isolierten Kaninchenileum, der auch durch Atropingabe nicht gehemmt wurde. Ein durch Acetylcholin induzierter Spasmus des Rectus abdominis-Muskels des Frosches wurde vom Extrakt bis zu einer untersuchten Dosis von 100 mg/ml nicht beeinflusst (8).

Ma-Ma et al. untersuchten an 54 weiblichen Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 350 und 450 g die Schutzeigenschaft von *Eclipta alba* bei einer durch Tetrachlorkohlenstoff induzierten akuten Leberschädigung. Die Applikation erfolgte mittels Magenschlauch in einer Dosierung von 2,0 mg/kg, ein Frischblattextrakt von *E. alba* wurde in einer Dosierung von 6,6 ml/kg 48, 24 und 4 Stunden vor der Anwendung von CCl₄ oral verabreicht. Als Ergebnis zeigte sich eine signifikant geringere Mortalität der Gruppe, die zusätzlich *E. alba*-Extrakt erhalten hatte (14 verstorbene Tiere in der Gruppe ohne *E. alba*, 4 Tiere in der Gruppe, die *E. alba* erhalten hatte; jeweilige Gruppengröße 18 Tiere). Die Unterschiede bei der histologischen Untersuchung führten zum Schluß, daß *E. alba* bei vorheriger Anwendung eine CCl₄-induzierte Leberschädigung verhindert. Der Wirkmechanismus (Neutralisation des Toxins, Veränderung der Absorptionsrate oder Verzögerung der Reaktion) wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

c) Klinische Studien

waren der zur Verfügung stehenden Literatur nicht zu entnehmen.

8. Nebenwirkungen:

werden keine beschrieben.

9. Wechselwirkungen

werden nicht beschrieben.

10. Kontraindikationen

Eine Kontraindikation von *E. alba* bei Gravidität wird aufgrund der im Tierversuch nachgewiesenen spasmogenen Eigenschaften beschrieben.

Wirkung	Begründung	Literatur
antiviral	In vitro Versuch	6
antibiotisch	In vitro Versuch	7
antipyretisch	Erfahrungsbericht	5, 12
antiperiodisch	Erfahrungsbericht	12
antiasthmatisch	Erfahrungsbericht	5, 13
antitussiv	Erfahrungsbericht	12
hämostatisch und wundreinigend	Erfahrungsbericht	5, 11, 12, 13, 14, 15
Purgans	Erfahrungsbericht	5, 11, 12, 13, 14, 15
Emetikum	Erfahrungsbericht	5, 11, 12, 13, 14, 15
Hypotensiv	Tierversuch	8
negativ chrono- und inotrop am Myocard	Tierversuch	8
analgetisch	Erfahrungsbericht	13, 15
cholagog	Erfahrungsbericht	12
Tonikum	Erfahrungsbericht	5, 11, 13, 14, 15
antihepatotoxisch bei CCl ₄ induzier- ter Leberschädigung	Tierversuch	9
Anwendung bei:		
Leberfunktions- störungen	Erfahrungsbericht	5, 13, 14
Leberleiden	Erfahrungsbericht	16
Leberzirrhose speziell	Erfahrungsbericht	16
Obstruktionen auf- grund von Vergröße- rungen der Leber und Milz	Erfahrungsbericht	5, 11, 12 14, 15, 16

Wirkung	Begründung	Literatur
Hydrops	Erfahrungsbericht	5
Drüsenschwellung	Erfahrungsbericht	5
Elephantiasis	Erfahrungsbericht	5
Quetschungen, offene und ulzerierte Wunden	Erfahrungsbericht	5, 11, 12, 13, 14, 15
Uterushämorrhagien	Erfahrungsbericht	5
Erkrankungen der Atem- organe (Husten, Bron- chitis, Asthma etc.)	Erfahrungsbericht	5, 13
Neugeborenenkatarrh	Erfahrungsbericht	5, 11, 12, 13, 14, 15
Fieber	Erfahrungsbericht	5, 12
Rheuma	Erfahrungsbericht	5
Akute und chronische Hautkrankheiten	Erfahrungsbericht	5, 12, 13
Kopfschmerzen	Erfahrungsbericht	13, 15
Augenkrankheiten	Erfahrungsbericht	13
Skorpionstich	Erfahrungsbericht	11, 13

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. MEHRA, P. N. and HANDA, S. S.: 1968. Pharmacognosy of Bhringaraja (*E. alba*) - antihepatotoxic drug of Indian origin. Indian J. Pharm. 30, 284.
2. KRISHNASWAMY, N. R., SESHADRI, T. R. and SHARMA, B. R.: 1966. The structure of a new polythienyl from *Eclipta alba*. Tetrahedron Lett. 35, 4227.
3. BHARGAVA, K. et al.: 1970. Isolation of desmethylwedelolactone and its glucoside from *Eclipta alba*. Indian J. Chem. 8, p. 664.
4. DYMOCK, WARDEN & HOOPER, II, 268
Zitiert in: The Wealth of India, Central Council for Scientific and Industrial Research 1979, p. 127-128, New Delhi.
5. DASTUR, J. F.: Medicinal Plants of India and Pakistan, 77, 78, D. B. Taraporevala Sons & Co. Pvt., Bombay.
6. DHAR, M. L. et al.: 1968. Screening of Indian plants for biological activity. Part I. Indian J. Exptl. Biol. 6, 232.
7. NADKARNI: 316
KIRI und BASU, II, 1361
BURKILL, I, 88^a
RAMA RAO, 225
JOSHI & MAGAR, J. sci. ind. Res. 1952, 11 B, 261
Zitiert in: The Wealth of India, Central Council for Scientific and Industrial Research 1979, p. 127-128, New Delhi.
8. GUPTA, S. C. et al.: 1975. Cardiovascular effects of *Eclipta alba* Hassk. (*Bhringaraja*). J. Res. Ind. Med. Yoga & Homeo. 11, 3, pp. 91-93, 1976.
9. MA-MA, K., NYUNI, N. and KHIN, M. I.: 1977. The Protective Effect of *Eclipta alba* on Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Damage. Toxicology and Applied Pharmacology, 45, 723-728 (1978).
10. VAIDYA BHAGWAN DASH: Ayurvedic Treatment for common diseases, Delhi Diary, New Delhi, p. 9, 1974.
11. CHOPRA, R. N. et al.: 1956. Glossary of Indian Medicinal Plants, p. 104, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi.
12. KURUP, P. N. V.: Handbook of medicinal plants, Vol. I. p. 18, Central Council for Research in Ayurveda and Siddha, New Delhi 1979.

13. PERRY, L. M. and MELZGER, J.: Medicinal Plants of East and Southeast Asia: Attributed Properties and Uses, p. 92, MIT Press, London 1980.
14. Medicinal Plants of India, Vol. I, pp. 368-370. Indian Council of Medical Research, New Delhi, 1976.
15. The Wealth of India, pp. 127 - 128, Central Council for Scientific Research, New Delhi, 1978
16. KARNICK, C. R., 1970. Some useful crude drug plants of the Hindu system of Medicine. Acta Phytotherapeutica, Vol. XVII, 10, 182.
17. ITHYAGARAJAN, S. P. et al.: In vitro inactivation of HBsAg by *Eclipta alba* and *Phyllanthus niruri*. Indian J. Med. Res. 76 (Suppl.), December 1982, pp. 124-130.
18. MISHNA, A. et al.: Post coital Antifertility Activity of *Annona squamosa* and *Ipomoea fistulosa*. Planta medica 1979, Vol. 35, pp. 283-285.

4.2.9 Phyllanthus Niruri Linn.

1. Bezeichnung der Arzneimittelpflanze

Hindi:	Jaramla
Sanskrit:	Bhunyamalaki
Botanische Bezeichnung:	Phyllanthus niruri Linn.
Synonym:	Phyllanthus fraternus Webster
Familie:	Euphorbiaceae

Weitere Spezies der Gattung Phyllanthus:

P. acidus, P. carcovadensis, P. districhus, P. elegans, P. lawii, P. maderaspatensis, P. parvifolius, P. pulcher, P. reticularis, P. rhamnoides, P. simplex, P. urinaria, P. wilfordii.

2. Bestandteile

Die Blätter enthalten das Phyllantin (0,35 %, C₂₁H₂₂O₇, Schmelzpunkt 97 - 98 °C) und Hypophyllantin (0,05 %, C₂₄H₃₀O₇, Schmelzpunkt 128 °C) sowie 5 % farbloses Wachs (2, 8, 9). Es konnten weder Chinin noch Alkaloide nachgewiesen werden (2). Der Kaliumgehalt der Blätter beträgt 0,83 % (8).

Im Stamm ist Saponin enthalten (8), außerdem laut Hager noch Quercetin, drei Flavonoide, darunter Quercetin-heterosid und im Gegensatz zu Chopra (2) vier Alkaloide (ii).

3. Darreichungsformen

intern: Sud der Pflanze (1, 5)

Kraut der Pflanze mit Milch (1)

Junge Blätter zum Kauen (1)

Junge Blätter mit Milch (4)

Milchsud der jungen Blätter (1)

Milchsud der Wurzeln (4)

Frische Wurzeln, evtl. mit Milch oder Reiswasser (1, 2, 4, 8)

Sud der Schößlinge (2)

extern: Saft der Pflanze (1, 2)

Saft der Pflanze, mit Öl vermischt (1, 8)

Packung aus Blättern und Reiswasser (1, 8)

Pulver der Blätter und Wurzeln mit Reiswasser (2)

4. Dosierungen

Vom Sud der Pflanze soll 2 x tgl. 1/2 Unze (15,6 g) eingenommen werden (1).

5. Wirkungen

Der *P. niruri* werden in der ayurvedischen Medizin folgende Wirkungen zugeschrieben:

adstringierend, laxierend, desobstruierend, tonisierend, expektorierend, magenstärkend, diuretisch, choleretisch, spasmolytisch, antidiarrhoisch, antidysenterisch, antipyretisch und antiseptisch (1, 2, 4, 5, 7, 8).

In wissenschaftlichen Untersuchungen hatte der alkoholische Extrakt der Pflanze kontraktionsfördernde Wirkungen auf das isolierte Ileum des Meerschweinchens und antineoplastische Wirkung gegen lymphoide Leukämie bei Mäusen (3).

Der alkoholische Auszug aus Blättern und Wurzeln war antibakteriell (gegen *Micrococcus pyogenes*, var. *aureus* und *E. coli*) wirksam (8).

Der wäßrige Auszug der Blätter zeigte im Tierversuch an Kaninchen hypoglykämische Effekte (10).

6. Anwendungsgebiete

In der indischen Volksmedizin wird *P. niruri* vor allem bei Gastrointestinalerkrankungen wie Diarrhöe, Dysenterie, Dyspepsie, Koliken, Magenschmerzen, Obstipation und Schluckauf und bei Hauterkrankungen wie Prurigo, Dermatitis, seborrhoischen Hautaffektionen, Geschwüren, Wunden, Prellungen, Ödemen und venerischen Erkrankungen verwendet, ferner bei Gelbsucht, Urogenitalerkrankungen, Augenerkrankungen, Diabetes, Anämie, Husten, Fieber, Wassersucht, Menorrhagie und Blutungen sowie abdominellen Tumoren (1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11).

7. Nebenwirkungen:

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Nebenwirkungen.

8. Kontraindikationen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Kontraindikationen.

9. Wechselwirkungen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Wechselwirkungen.

10. Versuche und klinische Erfahrungsberichte:

a) In-vitro-Versuche:

DHAR et al. wiesen eine kontraktionsfördernde Wirkung in einer breit angelegten Screening-Studie verschiedener indischer Pflanzen auf das isolierte Ileum des Meerschweinchens nach (3). Der alkoholische Extrakt der Blätter und Wurzeln war gegen *Micrococcus pyogenes*, var. *aureus* und *E. coli* wirksam (8).

In einer in vitro Studie konnte festgestellt werden, daß ein Rohextrakt von *Phyllanthus niruri* in vitro HBsAg positive Seren (1:64 Titer) inaktivieren konnte. Der Nachweis erfolgte mit CEF (Counter-Immunelektrophorese) und RPHA (Reserved passive haemagglutination). Das wirksame Agens wurde festgestellt und mittels Spektralanalyse und Dünnschichtchromatographie analysiert. Eine genaue chemische Identifizierung und eine Untersuchung des Wirkstoffes in einer klinischen Studie wird von den Autoren vorgeschlagen (12).

b) Tierversuche:

Im bereits erwähnten Screening von DHAR et al. war der alkoholische Extrakt von *Phyllanthus niruri* wirksam gegen lymphoide Leukämie der Maus. Die MID (maximale tolerierte Dosis) betrug für intraperitoneale Applikation bei Mäusen 1000 mg/kg (3).

RAMAKRISHNAN fand im Tierversuch an Kaninchen eine hypoglykämische Wirksamkeit der wäßrigen Extrakte aus den getrockneten Blättern der *Phyllanthus niruri*. Nach 24stündiger Nahrungskarenz wurde der Auszugsblutzucker bestimmt, anschließend durch einen Hagenschlauch der Auszug appliziert und während der nächsten vier Stunden stündliche Blutzuckerbestimmungen vorgenommen. Als Vergleichsgruppe diente ein mit Tolbutamid behandeltes Kollektiv. Der Autor zieht aus seinen Ergebnissen den Schluß, daß *Phyllanthus niruri* ein im Wirkmechanismus dem Tolbutamid vergleichbares hypoglykämisches Prinzip enthält (10).

c) Klinische Erfahrungsberichte:

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Angaben über klinische Erfahrungsberichte.

Wirkung	Begründung	Literatur
adstringierend	Erfahrungsbericht	1, 4, 8
laxierend	Erfahrungsbericht	1
desobstruierend	Erfahrungsbericht	1, 8
tonisierend	Erfahrungsbericht	1, 7
expektorierend	Erfahrungsbericht	5
magenstärkend	Erfahrungsbericht	1, 2, 5, 8
diuretisch	Erfahrungsbericht	1, 5, 8
choleretisch	Erfahrungsbericht	1
spasmolytisch	Erfahrungsbericht	5
antidiarrhoisch	Erfahrungsbericht	5
antidysenterisch	Erfahrungsbericht	7
antiseptisch	Erfahrungsbericht	8
kontraktionsfördernd	in vitro Versuch	3
antineoplastisch	Tierversuch	3
antibakteriell	in vitro Versuch	8
hypoglykämisch	Tierversuch	10

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. DASTUR, J. F.: Medicinal Plants of India and Pakistan, Taraporevala Sons & Co., Bombay 1962, p. 129.
3. CHOPRA, R. N.: Glossary of Indian Medicinal Plants, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi, 1956, p. 191.
3. DHAR, M. L. et al.: Screening of Indian Plants for Biological Activity, Part I, Indian J. Exp. Biol., Vol. 6, Oct. 1968, pp. 232 - 242.
4. MOOSS, N. S.: Single drug remedies, Vaidyasarathy Press Ltd., Kottayam, Indien, 1977, S. 13 ff.
5. PERRY, L. M. et al.: Medicinal Plants of East and Southeast Asia, MIT Press, London 1980, p. 150.
6. HARTWELL: Plants used against Cancer, Lloydia 31/71, 1968, p. 156.
7. HOPPE: Drogenkunde, De Gruyter Verlag, Berlin 1975, S. 827.
8. Central Council for Scientific and Industrial Research: The Wealth of India, New Delhi 1977, pp. 34 - 35.
9. ROW, L. R. et al.: Crystalline Constituents of Euphorbiaceae, XI, Revised Structure of Hypophyllantin from Phyllanthus niruri, Tetrahedron, Vol. 26, 1970, pp. 3051 - 3057.
10. RAMAKRISHNAN, P. N.: A Study of Hypoglycaemic Action of Phyllanthus niruri Linn., Indian J. Pharm., Nov. - Dec. 1969, p. 175.
11. HAGERS Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd. VI a, S. 634, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1979
12. IHYGARAJAN, S. P. et al.: In vitro inactivation of HbsAg by Eclipta alba Hassk. and Phyllanthus niruri Linn., Indian J. Med. Res. 76 (Suppl.), December 1982, pp. 124 - 130.

4.2.10 Boerhaavia diffusa Linn.

1. Bezeichnung der Arzneimittelpflanze

Botanische Bezeichnung: Boerhaavia diffusa
 Synonym: B. repens
 Familie: Nyctaginaceae
 Sanskrit: Rakta Punarnava

2. Bestandteile

Eine quantitative Untersuchung von SURANGE und PENDSE (3 a) ergab einen Alkaloidgehalt der Wurzel von 0,1 - 0,15 %. Dieser Bestandteil wird als Aktivbestandteil Punarnavin bezeichnet; dessen Wirksamkeit wird durch die auch in der Pflanze enthaltenen N-Komponenten verstärkt. Darüberhinaus ergaben chromatographische Studien Anteile von beta-sitosterol, alpha-2-sitosterol, ein unidentifizierter Alkohol, Tetracosanic, Hexacosanic, Sterin-, Palmitin-, und Archidinsäure. Es wurde auch eine N-haltige Komponente isoliert, die als Allantoin identifiziert wurde (SUKHDEV, 3 b) Hentriacontane, beta-sitosterol und Ursolsäure wurden von MISRA und TIWARI (4) isoliert. Von SINGH und UDUPA (11) wurden Sterine im nicht wasserlöslichen Anteil der Gesamtpflanze gefunden, die sich als Mischung aus zwei oder mehreren derartigen Komponenten erwiesen. Laut CHATTERJEE, CHOPRA und GHOSH (6) soll die Pflanze einen Gesamtgehalt von 0,052 % KNO_3 aufweisen. Außerdem enthält die Pflanze einen von VERMA und AWASTHI (10) isolierten viralen Inhibitor in der Wurzel, bei dem es sich um ein Glykoprotein handelt. Wirksamer Pflanzenanteil: Wurzel und Blätter (2, 3a, 3b, 4, 5, 6, 7, 8).

3. Darreichungsformen

- heißer Aufguß des Krauts
- gekochtes Kraut
- Flüssigextrakt der trockenen oder frischen Pflanze
- zu Pulver zerriebene getrocknete Wurzel
- heißer Umschlag mit zu Brei zerkochter Wurzel
- Alkoholwurzelextrakt und wässriger Acetonwurzelextrakt.

4. Dosierungen

Vom Dekokt stundenweise 1 Glas als Diuretikum.
 Flüssigextrakt in Dosen zu ca. 4 - 16 ml ebenfalls als Diuretikum.
 Wurzelpulver 3 x tgl. 2 g als Expektorans oder Antispasmodikum.

In großen Dosen als Emetikum.

Zur Augenbehandlung wird die Gabe einiger Tropfen des Flüssigextraktes mit Honig vermischt empfohlen.

5. Wirkungen

Stomachikum, Laxativum, Diuretikum, Expektorans, Diaphoretikum, Emetikum, außerdem wird der Pflanze (insbesondere der Wurzel und den Blättern) eine antibiliäre, antiinflammatorische und cardiotonische Wirkung zugeschrieben.

Die ayurvedische Volksmedizin sieht *B. diffusa* als Mittel zur Regenerierung der Leberzellen.

Antivirale Wirksamkeit gegen tubuläre Viren (TMV etc.).

6. Anwendungsgebiete

Hepatitis, Ascites, Anasarka, Ischurie, Ödeme versch. Genese, Hydrops, Herzkrankheiten, Nierenerkrankungen, Gonorrhöe, Anämie, Intestinaikoliken, Husten, Pleuritis, Peritonitis, Asthma, Synovitis, Insomnie sowie einige Fällen von M. Bright.

7. Versuche und klinische Erfahrungsberichte:

a) In-vitro-Versuche:

DHAR et al. stellten in einem Screening verschiedener indischer Pflanzen auf biologische Aktivität keine antibakterielle Wirkung von *B. diffusa* bei einer MTD (Maximal tolerierte Dosis) von 1000 mg/kg Körpergewicht fest (9).

VERMA und AWASTHI wiesen einen Virusinhibitor in dem Wurzelextrakt von *B. diffusa* nach. Hierbei zeigte sich eine deutliche antivirale Aktivität des Wurzelextrakts, wobei die Wirkung gegen tubuläre Viren (Tabakmosaikvirus, Sunhemprosette Virus) im Vergleich zur Wirkung bei Kugelviren (Gamphrenamosaic virus, Tobacco ring spot virus) bei jeweils spezifisch empfindlichen Pflanzenwirten deutlich ausgeprägter war. Der Inhibitor wurde bezüglich seiner physikalischen Eigenschaften untersucht, seine Wirkung wurde durch Gabe von Actinomycin D aufgehoben. Interessant ist, daß bei einer Impfung unterer Blätter der Wirtspflanze sich eine systemische Immunität der Pflanze gegen das spezifische Virus einstellte (10).

b) Tierversuche:

Der Alkoholextrakt der Gesamtpflanze zeigte bei experimentell erzeugten Ödemen, bzw. Granulomen an Ratten eine deutlich antiinflammatorische Wirkung (SINGH, UDUPA, 11). In eine ähnliche Richtung wies eine Studie von BHALLA et al., bei der der Aceton-Extrakt und das Alkaloid, das aus der Wurzel isoliert worden war und das als Punarnavin bezeichnet wird, ähnlich wie Hydrocortison, den Anstieg der Serumaminotransferaseaktivität bei Tieren mit experimentell erzeugter Arthritis verhinderte (12). MUGDAL untersuchte sowohl die diuretische als auch antiinflammatorische Wirkung von Pflanzenteilen von *B. diffusa* sowie eine Änderung der Wirksamkeit des Mittels in Abhängigkeit von der Jahreszeit. Die antiinflammatorische und diuretische Wirkung zeigte sich am deutlichsten bei dem Extrakt, der entweder aus Wurzeln oder Blättern und Blüten gewonnen wurde. Ein Maximum der Wirkung wurde bei in der Regenzeit gesammelten Pflanzen erzielt (8).

Die cardiotonische Wirksamkeit des Alkoholgesamtextraktes der Pflanze zeigte sich bei einem präparierten Froschherzen und bei dem Herz eines anästhesierten Hundes in situ. Dieser Extrakt zeigte auch einen relaxierenden Einfluß auf das Hasenileum und war in der Lage, die Wirkung von Acetylcholin phasenweise zu blockieren. Die wasserlösliche Fraktion des Extraktes besaß deutlich einen stimulierenden, während die wasserunlösliche Fraktion einen relaxierenden Effekt aufwies.

Der Gesamtextrakt sowie seine wasserlöslichen und -unlöslichen Anteile und auch ein Petroleum-Äther-Extrakt besaßen diuretische Wirkung, wobei der wasserunlösliche Anteil dies am ausgeprägtesten zeigte (11).

c) Klinische Erfahrungsberichte:

SINGH und UDUPA hatten gute Erfolge bei der Behandlung von nephrotischen Syndromen bei 22 Patienten, wobei *B. diffusa* im Vergleich mit den bekannten Corticosteroiden sehr gut abschnitt. Das Mittel verursachte bei den Patienten Diurese, wobei neben der Erleichterung des Ödems, eine allgemeine Zustandsbesserung eintrat, wie ein Absinken der Albuminurie, Anstieg des Serumweißes und Abfall des Serumcholesterinspiegels (13).

APPA RAO et al. führten einen klinischen Doppelblindversuch zur Erforschung der Wirkung von B. diffusa bei 43 gesunden Erwachsenen im Alter von 45 - 50 Jahren durch. Das Mittel wurde in Form von Tabletten aus dem Pulver der ganzen Pflanze angewendet, Stärketabletten wurden als Placebo eingesetzt. Dabei wurde eine leichte durchschnittliche Abnahme des Blutdrucks, des Hb-Gehalts und der Vitalkapazität, ebenso wie eine leichte Abnahme des Blutharnstoffes und der sauren Serumphosphatase beobachtet (14).

Dieselben führten eine 42 Monate währende Untersuchung des anabolischen Effektes von B. diffusa an 24 Personen im Alter von 45 - 50 Jahren durch. Dabei zeigte es sich, daß die Droge keinen bemerkbaren Effekt auf die Blutbestandteile bei der Anfangsuntersuchung ausübte, während jedoch die folgenden Untersuchungen eine merkliche Abnahme des Blutharnstoffes und einen gleichzeitigen Anstieg des Serumcholersterinpiegels und des Blutzuckers ergaben (15).

GUPTA et al., die die Auswirkung von Punarnava (B. diffusa) auf die Sehschärfe und Refraktionsanomalien in einem Doppelblindversuch mit 75 Personen untersuchten, konnten keinerlei Wirkungen feststellen (16).

MADAUS berichtet von einer Rundfrage über die Anwendung von B. diffusa in der Praxis: B. diffusa ist bei Hydrops indiziert, insbesondere bei Hydrops infolge Hepato- und Nephrozirrhose und Herzleiden, bei Anasarka, Synovitis, Ödemen und Pleuritis. Asthma, Ischurie, Morbus Bright und Gonorrhöe sind weitere Indikationen. Er zitiert verschiedene indische Ärzte, die die erwähnten Anwendungen angeben. CHATTERJEE sieht, laut Madaus, die Droge bei Beri-Beri als Spezifikum (17).

8. Nebenwirkungen:

Es werden keine besonderen Nebenwirkungen beschrieben.

9. Kontraindikationen

Bei Madaus wird die Notwendigkeit eines intakten, renalen Epithels bei Gabe von B. diffusa für die Erzielung eines diuretischen Effektes beschrieben (17).

10. Wechselwirkungen

Es werden keine besonderen Wechselwirkungen beschrieben.

Wirkung	Begründung	Literatur
antipyretisch	Tierversuche	8, 11, 12, 13
diuretisch	Tierversuche	8, 11
	klinische Studien	13
	Doppelblindversuch mit Placebo	14
	Doppelblindversuch mit Placebo	15
Ascites, Lepra, Synovitis, Insomnie, Stomachikum, Laxativum, Expektorans, Emetikum, Asthma, Gonorrhöe, M. Bright, Hepatitis, Hepato-Nephrozirrhose, Herzleiden, Pleuritis	Erfahrungsberichte	17
Beri-Beri	Erfahrungsberichte	18, 19
Migräne	Erfahrungsbericht	20
Antiviraler Inhibitor	in-vitro-Versuche	7, 10

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. SINGH, R. H. und UDUPA, K. N.: Studies on the Indian indigenous drug Punarnava (*Boerhaavia diffusa* Linn.) I. Identification and Pharmacognostical studies. J. Res. Indian Med. 7, 1, 1972.
2. AGARWAL, R. P. und DUTT, S.: Acad. Sci. Unit. Prov. Agra and Ondh, 4, p. 73 - 76, 1934.
- 3a SURANGE and PENDSE: Quantitative assay, zitiert in Medicinal Plants of India, Vol. I. S. 141, 1972.
- 3b SUKHDEV: Chemistry studies, 1970, zitiert in: Dastur, J. F.: Medicinal Plants of India, Vol. I, p. 141, ICMR, New Delhi 1976.
4. MISRA, A. N. und TIWARI, H. P.: Constituents of roots of *B. diffusa*. Phytochemistry, 10, 3318, 1971.
5. SINGH, R. H. und UDUPA, K. N.: Studies on the Indian indigenous drug Punarnava (*Boerhaavia diffusa* Linn.) II. Preliminary phytochemical studies. J. Res. Indian Med. 7, p. 13, 1972.
6. CHATTERJEE, CHOPRA und GOSH: Indian J. Med. Res. 4, p. 73, 1934.
7. VERMA, H. N. und AWASTHI, L. P.: 1978: Isolation of the virus inhibitor from the root extract of *Boerhaavia diffusa* inducing systemic resistance in plants, Can. J. Bot., Vol. 57, 1979, pp. 1214 - 1217.
8. MUGDAL, V.: Studies on medicinal properties of *Convolvulus Pluricaulis* and *Boerhaavia diffusa*, *Planta medica*, Vol. 28, 1975, pp. 62 - 68.
9. DHAR, M. L. et al.: Screening of Indian Plants for Biological Activity: Part I. Indian J. Exp. Biol. Vol 6, Oct. 1968, p. 232.
10. VERMA, H. N. und AWASTHI, L. P.: 1978: Antiviral activity of *Boerhaavia diffusa* root extract and the physical properties of the virus inhibitor. Can. J. Bot., Vol. 57, 1979, pp. 926 - 932.
11. SINGH, H. N. und UDUPA, K. N.: Studies on the indigenous drug Punarnava (*Boerhaavia diffusa* Linn.) III. Experimental and pharmacological studies, J. Res. Indian. Med. 7, p. 17, 1972.

12. BHALLA, T. N. et al.: Anti-inflammatory activity of *Boerhaavia diffusa*, Indian J. Physiol. Pharmacol. 12, 37, 1968, Bhella, T. N. et al.: Anti-inflammatory and biochemical study of *Boerhaavia diffusa*. J. Res. Indian Med. 6, 11, 1971.
13. SINGH, R. N. und UDUPA, K. N.: Studies on the Indian indigenous drug *Punarnava* (*Boerhaavia diffusa* Linn.) IV: Preliminary controlled clinical trial in nephrotic syndrome, J. Res. Indian Med., 7, 28, 1972.
14. APPA RAO et al.: Six month results of double blind clinical trial to study the effect of *Mandoo-kaparni* and *Punarnava* on normal adults, J. Res. Med. 2, 79, 1967.
15. APPA RAO et al., 1969, Study of *Mandookaparni* and *Punarnava* for their *Rasayana* (anabolic) effect on normal healthy adults. Nagarjun 12, 33.
16. GUPTA, R. B. L. et al.: Effect of *Punarnava* on the visual acuity and refractive errors. Ind. J. Med. Res. 50, 3, May 1962, p. 428, 1961.
17. MADAUS, G.: *Lehrbuch der biologischen Heilmittel*, Band 1. S. 722 ff., Georg Olms Verlag, Hildesheim, 1976.

4.2.11 *Tinospora cordifolia* Miers.

1. Bezeichnung der Arzneimittelpflanze

Botanische Bezeichnung: *Tinospora cordifolia* Miers.
 Familie: Menispermaceae
 Sanskrit: Amrita
 Hindi: Giloy

Weitere Spezies der Gattung *Tinospora*: *T. capillipes*, *T. crispa*, *T. glabra*, *T. negrotica*, *T. reticulata*, *T. sagittata*, *T. sinensis*, *T. tomentosa*.

2. Bestandteile

Der Stamm enthält mehrere alkalische Bestandteile, darunter Berberin (0,1 %), mehrere kristalline Substanzen, mehrere Glucoside, darunter den Bitterstoff Giloin (C₂₃ H₃₂ O₁₀ 5 1/2 H₂O, Schmelzpunkt (226 - 228 °), mehrere andere Bitterstoffe, darunter Giloinin (C₁₇ H₁₈ O₅, Schmelzpunkt 210 - 212 °) sowie Gilosterol (C₂₈ H₄₈, Schmelzpunkt 192 - 193 °) und mehrere Fettsäuren. Andere Autoren benennen die jeweils isolierten Bitterstoffe "Tinosporon, Tinosporinsäure und Tinosporol" bzw. "Columbin, Chasmanin und Palmerin" (2, 3, 6, 9, 12, 17).

Auch in den Blättern wurden Giloin und Giloinin nachgewiesen (2, 17). Sie enthalten ferner u. a. Protein (9,2 %), Calcium (1,1 %) und Phosphor (0,6 %) (9).

3. Darreichungsformen

intern: wässriger Extrakt der Pflanze (11)
 wässriger Extrakt der Wurzel (11)
 Saft der frischen Blätter und des Stammes (2),
 evtl. mit Milch (7) oder Honig (5)
 Stärke aus Wurzeln und Stamm (2, 9, 14), evtl.
 mit Milch oder Wasser (7)
 Pulver der Frucht mit Honig (9)
 Präparationen aus Wurzeln und Stamm: "galo
 satva" und "gudunchi satva" (9, 16)

extern: Sud der Blätter (9, 13)
 Paste aus der Pflanze (9)
 in Milch zerquetschte Blätter (9)
 Präparation "guducyadi taila" (8)

4. Dosierungen

42,5 - 85 ml des wäßrigen Auszugs der Pflanzen sollen 3 x täglich eingenommen werden (1). Die Dosierung für den Saft der Pflanze variiert von 7 - 28,5 ml (1) 2 x täglich (7). Für den Saft des Stammes wird die Einnahme von 14,25 - 28,5 ml mit 1 - 2 Teelöffeln Honig 1 - 2 x täglich empfohlen (5). Von der aus dem Stamm gewonnenen Stärke soll 3 x täglich ein Teelöffel eingenommen werden (7).

Vom Infus (1:20) 25 - 60 ml, von der Tinktur (1:5) 2 - 4 ml (17).

5. Wirkungen

Der gesamten Pflanze, insbesondere aber dem meist bevorzugt verwendeten Stamm, werden in der indischen Volksmedizin zahlreiche Wirkungen zugeschrieben: adstringierend, tonisierend, umstimmend, magenstärkend, leberstimulierend, verdauungsfördernd, diuretisch, antiperiodisch, antipyretisch, antiinflammatorisch, antirheumatisch, spasmolytisch und analgetisch (1, 2, 4, 5, 6, 9, 11, 14, 16).

Außerdem soll der Saft des Stammes den Blutzucker im Urin reduzieren (5, 12).

Die gesamte Pflanze wird als Aphrodisiakum angesehen (2, 7, 17), die Wurzel gilt als starkes Emetikum (9). Untersuchungen ergaben antivirale (gegen Ranikhet-Disease-Virus), antineoplastische, antibakterielle (gegen Mycobact. tuberculosis und E. coli), antiinflammatorische und spasmolytische Aktivität (4, 10, 11).

In mehreren Tierversuchen wurden hypoglykämische Effekte der Pflanze nachgewiesen (4, 9, 12, 13, 17).

In anderen Tierexperimenten ergab sich ein Einfluß auf die Atmungstätigkeit (4) sowie eine inhibitorische Aktivität gegen Steinbildungen in der Blase (11).

In einer klinischen Studie wurden diuretische Effekte beobachtet (15).

6. Anwendungsgebiete:

Die innere Anwendung der Pflanze wird in der ayurvedischen Medizin für eine Vielzahl von Erkrankungen empfohlen: Bronchitis und Husten, Gelbsucht, Gallenstauung und Leberverhärtung, Fieber verschiedener Genese, Rheumatismus, Harnwegserkrankungen, Verdauungsstörungen, Erbrechen, Wurmbefall, Anämie, Kachexie und allgemeine Minderfälligkeit, Syphilis, Gonorrhöe, Impotenz, Spermatoren-

rhöe, Hämorrhoiden, Lepra und verschiedene Hautkrankheiten (1, 2, 6, 9, 11, 14, 15).

Die innere Anwendung von Stamm und Wurzeln, z. B. in Form der Stärke-Präparationen "galo satva" und "gudunchi satva", erfolgt bei chronischer Diarrhöe und Dysenterie, Fieber verschiedener Genese, Gelbsucht, Rheumatismus, Diabetes, viszerale Obstruktionen, sekundärer Syphilis, chronischer Gonorrhöe und Leucorrhöe sowie bei Hämaturie und Parästhesien (1, 2, 5, 9, 14, 17).

Die Früchte werden bei Gelbsucht und Rheumatismus eingenommen (9). Bei Knochenbrüchen und Gicht kommen Zubereitungen der Pflanze, wie z. B. "guducyadi taila", äußerlich zur Anwendung (8, 9)). Die Blätter werden bei Gicht, Geschwüren und Erysipel äußerlich verwendet (9).

7. Nebenwirkungen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Nebenwirkungen. Auch im Rahmen einer klinischen Studie wurden keine Nebenwirkungen beobachtet (15).

8. Kontraindikationen:

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Kontraindikationen.

9. Wechselwirkungen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Wechselwirkungen.

10. Versuche und klinische Erfahrungsberichte:

a) In-vitro-Versuche:

- antifungale Aktivität (gegen *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *Aspergillus niger*)
- Aktivität gegen Protozoen
- anthelmintische Aktivität (gegen *Litomosoides carinii*, *Chandlerella hawkingi*, *Nippostrongylus brasiliensis*, *Hymenolepis nana* und *Ascaridia galli*)
- z. T. antivirale Aktivität (gegen *Vaccinia Virus*).

Der Extrakt der Frucht war gegen das Ranikhet-Disease-Virus wirksam. Andere Autoren berichten über antibakterielle Wirkung des alkoholischen Auszugs des Stammes gegen *Mycobact. tuberculosis* und *E. coli* (9).

b) Tierversuche:

Alkoholische Extrakte aus Frucht und Rinde der *T. cordifolia* wurden von Dhar et al. im Rahmen einer Screening-Untersuchung in einer Reihe von Tierexperimenten getestet.

Die Tests auf cardiovaskuläre und respiratorische Aktivität waren negativ.

Der Auszug des Stammes rief bei Albinoratten hypoglykämische Reaktionen hervor. Eine Senkung um 30 % oder mehr wurde als signifikant angesehen (4). Darüberhinaus war der Extrakt des Stammes antineoplastisch (gegen Sarkom 180 der Maus und Friend-Virus-Leukämie der Maus) wirksam.

Der Auszug der Pflanze und der des Stammes zeigten Wirkungen auf das isolierte Ileum und Herz des Meerschweinchens. Die MTD betrug bei intraperitonealer Applikation an Mäusen 250 mg/kg für den Auszug des Stammes und 500 mg/kg für den Auszug der Pflanze (4).

Shrivastava et al. berichten 1966 über antiinflammatorische Wirkungen des wäßrigen Auszugs aus *T. cordifolia*. In mehreren Versuchsreihen wurden bei Ratten durch Applikation irritierender Agentien (Brauchefe, Formaldehyd 2 %, Histamin 0,1 mg, Serotonin 0,1 mg, subcutan implantierte Baumwollkügelchen) entzündliche Reaktionen hervorgerufen. Sowohl die Entwicklung von Ödemen als auch von Granulationsgewebe war bei den mit Testextrakt behandelten Versuchstieren signifikant geringer als bei den unbehandelten Tieren der Kontrollgruppe. Der Auszug wird von den Autoren als ähnlich wirksam wie Natrium-salicylat angesehen (10).

Rai et al. untersuchten 1967 an weiblichen Albinoratten den Einfluß wäßriger Extrakte des Stammes auf die Bildung von Blasensteinen. Den Versuchstieren wurde über eine suprapubische Cystostomie ein 30 mg schweres sterilisiertes Zinkstückchen in die Blase eingebracht. Alle Tiere erhielten fortan die gleiche Nahrung und jeweils 5 mg Terramycin/Tag, um eine Infektion durch den Fremdkörper zu verhindern. Die Tiere der Versuchsgruppe erhielten zusätzlich täglich 40 mg/100 g eines wäßrigen Extrakts des Stammes (Konzentration 50 mg/ml) durch einen Magenschlauch. Nach drei Wochen wurde das Gewicht der Salzaufgabe-

rungen der Zinkstückchen gemessen. Bei den Tieren der Kontrollgruppe betrug es im Durchschnitt 61 mg, bei denen der Versuchsgruppe 27 mg. Der Urin der Versuchstiere war gelb gefärbt, der Urin der Kontrolltiere war blaß. Der Urin-pH beider Gruppen war gleich. Die Autoren ziehen aus ihren Ergebnissen den Schluß, daß der wäßrige Extrakt aus *I. cordifolia* eine lithotryptische Aktivität besitzt, die nicht auf einer Verschiebung des Urin-pH beruht (11).

1966 führten Gupta et al. eine Reihe von Versuchen mit Kaninchen und Albinoratten durch, um die Wirkung des Wasser-, Alkohol-, Petroleumäther-, Äther- und Chloroformextraktes aus dem Stamm der *I. cordifolia* auf Nüchternblutzucker, Glucosetoleranz und epinephrininduzierte Hyperglykämie zu untersuchen. Die orale Verabreichung des wäßrigen und des alkoholischen Auszugs führte bei Kaninchen zu einer nicht dosisabhängigen signifikanten Senkung des Blutzuckers, gemessen zwei Stunden nach Fütterung des Extrakts. Der Blutzucker der mit 100 mg/kg behandelten Tiere fiel von durchschnittlich 90 auf 83 mg %, der mit 200 mg/kg behandelten Tiere von durchschnittlich 94 auf 88 mg %, der mit 400 mg/kg behandelten Tiere von durchschnittlich 84 auf 72 mg %, der Blutzucker der mit Wasser gefütterten Kontrolltiere stieg von durchschnittlich 93 auf 102 mg % an. Ebenso wurde durch tägliche Applikation von 5 mg/kg des wäßrigen und des alkoholischen Auszugs durch einen Magenschlauch eine Steigerung der Glucosetoleranz bei Albinoratten hervorgerufen. Dieser Effekt ging aber bei beiden Extrakten nach 4-wöchiger Behandlung wieder zurück. Petroleumäther-, Äther- und Chloroformauszüge zeigten keine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels. Die bittere Fraktion des wäßrigen Extrakts führte zu keiner signifikanten Hypoglykämie, inhibierte jedoch signifikant die adrenalininduzierte Hyperglykämie. Die Autoren ziehen aus ihren Ergebnissen den Schluß, daß der wäßrige und der alkoholische Auszug des Stammes auf indirektem Weg in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreifen und evtl. eine Insulinsekretion-stimulierende Wirkung aufweisen (12).

Raghunathan et al. untersuchten den Einfluß des wäßrigen Extrakts des Stammes auf den durch Alloxan induzierten Diabetes an Kaninchen und Albinoratten. Die orale Applikation von 400 mg/kg des Auszugs führte bei beiden Tiergruppen zu einem signifikant geringeren Blutzuckerspiegel als bei den nur mit Alloxan vorbehandelten Tieren (243 - 285 gegenüber 313 bis 324 mg %). Die histologische Untersuchung der behandelten Tiere zeigte keine Regenerationsvorgänge im β -Zell-System des Pankreas. Die Autoren nehmen daher an, daß der blutzuckersenkende Effekt der *I. cordifolia* auf einem Eingriff in das Kontrollsystem des Glucosemetabolismus beruht (13).

c) Klinische Studien:

Gupta et al. berichten 1972 über einen klinischen Versuch, in dem bei 6 Patienten mit postoperativer Oligurie durch orale Behandlung mit einem wäßrigen Extrakt des Stammes diuretische Effekte erzielt werden konnten. Die Patienten erhielten zusätzlich zur Standardtherapie (Flüssigkeitsrestriktion, parenterale Ernährung, Breitspektrumantibiotikum) jeweils 900 mg des 10 %-igen Extrakts "Neem Giloe". Die Flüssigkeitsbilanzierung erfolgte über Dauerkatheter. Die Behandlung mit Neem Giloe wurde bei Patienten durchgeführt, die nach mehrtägiger Standardtherapie keine Anzeichen für eine wiederkehrende Diurese zeigten. In 5 der 6 Fälle führte die Einnahme des Extrakts zu einer deutlichen Diuresezunahme und einem Rückgang der Serumharnstoffkonzentration. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. In einem Fall zeigte die Behandlung keine Wirkung, die Patientin verstarb am 9. postoperativen Tag (15).

Wirkung	Begründung	Literatur
adstringierend	Erfahrungsbericht	5
tonisierend	Erfahrungsbericht	1, 6, 14, 16
umstimmend	Erfahrungsbericht	1, 6
magenstärkend	Erfahrungsbericht	2, 6
leberstimulierend	Erfahrungsbericht	1
verdauungsfördernd	Erfahrungsbericht	5
diuretisch	Erfahrungsbericht Klinische Studie	1, 6, 11, 14 15
antiinflammatorisch	Erfahrungsbericht Tierversuch	9 10, 11
analgetisch	Erfahrungsbericht	9
antiperiodisch	Erfahrungsbericht	1, 14, 9
antipyretisch	Erfahrungsbericht	2, 5, 6, 9, 16
antirheumatisch	Erfahrungsbericht	11
spasmolytisch	Erfahrungsbericht Tierversuch	9 11
hypoglykämisch	Erfahrungsbericht Tierversuch	5, 12 4, 9, 12, 13
aphrodisierend	Erfahrungsbericht	2, 6
emetisch	Erfahrungsbericht	9
antiviral	In-vitro-Versuch	4, 9
antineoplastisch	Tierversuch	4
antibakteriell	In-vitro-Versuch	9
respiratorisch	Tierversuch	4
lithotryptisch	Tierversuch	11

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. DASTUR, F. F.: Medicinal Plants of India and Pakistan
Iaraporevala Sons & Co., Bombay 1962, pp. 164 - 165.
2. CHOPRA, R. N. et al.: Glossary of Indian Medicinal
Plants, Council of Scientific and Industrial Research,
New Delhi, 1956, pp. 244 - 245.
3. CHOPRA, R. N. et al.: Supplement to Glossary of Indian
Medicinal Plants, Council of Scientific and Industrial
Research, New Delhi 1958, p. 97.
4. DHAR, M. L. et al.: Screening of Indian Plants for Bio-
logical Activity, Part I. Ind. J. Exp. Biol. Vol. 6,
Oct. 1968, pp. 232-244.
5. MOOSS, N. S.: Single Drug Remedies, Vaidyasathathy Press
Kottayan 1977, pp. 144 - 147.
6. KURUP, P. N.: Hand Book of Medicinal Plants, Vol. I,
Central Council for Research in Ayurveda and Siddha,
New Delhi 1979, p. 5.
7. DASH, V. B.: Ayurvedic Treatment for Common Diseases,
Delhi Diary, New Delhi 1974, p. 64.
8. DASH, V. B.: Ayurvedic Treatment for Common Diseases,
Delhi Diary, New Delhi 1974, p. 116.
9. Central Council for Scientific and Industrial Research:
The Wealth of India, New Delhi 1977, pp. 251 - 252.
10. SHRIVASTAVA, M. R. et al.: Antiinflammatory studies on
T. cordifolia, Ind. J. Physiol. J. Pharmacol., April
1966, 10, p. 12.
11. RAI, M. et al.: Experimental Evaluation of *T. cordifo-*
lia for Dissolution of Urinary Calculi, J. Res. Indian
Med., 2 (1), 1967, PP. 113 - 116.
12. GUPTA, S. S. et al.: Antidiabetic effects of *Tinospora*
cordifolia, Indian J. Med. Res. 55 (7), 1967, pp. 733 -
745.
13. RAGHUNATHAN, K. et al.: Effect of *Tinospora cordifolia*
on alloxan induced hyperglycaemia. J. Res. Indian Med.,
3 (2), 1969, pp. 203 - 209.
14. RAGHUNATHAN, K. et al.: Pharmacognostical studies on
Tinospora cordifolia, J. Res. Indian Md. 3 (2), 1969,
pp. 210 - 215.

15. GUPTA, S. S. et al.: Preliminary Report on Phytochemical and clinical trials on *T. cordifolia* in Ursemic Patients, J. Indian Med. Prof., 18 (12), 1972, pp. 8256 - 8257.
16. NAMJOSHI, A. N.: Studies on the Pharmacognosy of *T. cordifolia*, Bull. Nat. Inst. Sc. India, No. 4, pp. 113 - 117.
21. HAGER'S Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd VI. S. 187. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1979.

4.2.12 Berberis aristata

1. Bezeichnung der Arzneimittelpflanze

Botanische Bezeichnung: *Berberis aristata*
 Familie: Berberidaceae
 Deutsch: Indische Berberitze

2. Bestandteile

Hauptbestandteil der Pflanze ist das Alkaloid Berberin. C₂₀H₁₉O₅N, MG 353. Berberin, der Hauptbestandteil von *B. aristata*, in einem Anteil von fast 2,5 % hauptsächlich in der Wurzel und der Rinde enthalten, ist ein intensiv gelbes und bitteres Alkaloid. Weitere Bestandteile neben dem Protoberberin sind Alkaloide wie Palmatin, Jatrorrhizin sowie das vom Protoberberin abgeleiteten Oxyberberin, Berbamin und Berberinhydrochlorid, dazu noch Oxyacanthin, Columbamin, Magnoflorin und Shobakunin (1, 2, 3, 32).

3. Darreichungsformen

Die *Berberis aristata* wird in Indien speziellen ayurvedischen Aufbereitungsweisen unterworfen. Außer dieser Zubereitungsform werden die verschiedensten Applikations- und Aufbereitungsarten in der Literatur beschrieben und empfohlen, so u. a. als Lokalinjektion, in Tabletten, als Alkoholextrakt, als Dekokt etc. (1, 3, 28).

4. Dosierungen

Bei der Verwendung des Festextraktes sollen 2 x tgl. ca. 1 - 3 mg mit 15 ml Honig vermischt eingenommen werden. Bei Verwendung des Aufgusses 1,5 - 3 Unzen (0,4 - 0,8 dl), ca. 1,2 dl des Dekoktes zwischen Fieberanfällen.

Das Dekokt, vermischt mit Milch, soll als Augenlotion verwendet werden, ohne Angabe einer Dosierung (1, 3, 28).

5. Wirkungen

Die angegebenen Wirkungen beziehen sich in der überwiegenden Anzahl der Fälle nicht auf den Gesamtextrakt der Pflanze, sondern auf das aus der Pflanze extrahierte Berberin:

Antipyretisch, diaphoretisch, antiperiodisch, antitumörös, antispasmodisch, kardialstimulierend, atemstimulierend, in höheren Dosen atemdepressiv, lokalanästhetisch.

tisch, sedierend, diuretisch (gesamte Pflanze), cholere-tisch und cholekinetisch. Außerdem gibt es Berichte über ein Absinken des Serumcholesterolspiegels und gewisse koagulatorische Wirkung des Berberins (1, 2, 3, 14, 15, 16, 22, 29).

6. Anwendungsgebiete

Parasitär bedingte Augenerkrankungen, Konjunktivitis, Erysipel und andere Hauterkrankungen, Hepatitis bzw. Leberfunktionsstörungen, Hämorrhoiden, Menorrhagie, Urogenitalerkrankungen, Gallestauungen, bes. bei Steinleiden und Cholezystitis, rheumatische Erkrankungen im weitestem Sinn (Gicht, Rheuma, lumbago, Arthritis), Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes (Verdauungsstörungen). Außerdem gilt Berberin als Spezifikum bei der Behandlung der Orientbeule und Cholera (1, 2, 3, 11, 22, 28, 29, 30, 31.)

7. Versuche und klinische Erfahrungsberichte

Es gibt über die Auswirkung von *Berberis aristata* als Gesamtpflanzenextrakt oder ähnliches fast keine Untersuchungen. So sind die in der zur Verfügung stehenden Literatur behandelten Wirkungen in der Mehrzahl der Fälle auf das in *Berberis aristata* enthaltene Hauptalkaloid, Berberin, bezogen.

a) In vitro Versuche

Extrakte von *B. aristata* besaßen Aktivität gegen das Epidermalcarcinom des Nasopharynx in einer Gewebekultur (4).

Berberin (1 - 3 mg) neutralisierte in vitro die gerinnungshemmende Wirkung von 50 J. E./ml Heparin von Hunde- und Menschenblut. Höhere Dosierung (10 mg/ml) hatte eine koagulatorische Wirkung. Diese Wirkweise war ähnlich der von Protaminsulfat und Toluidinblau (2).

b) Tierexperimentelle Studien

Der Alkoholextrakt von *Berberis aristata* zeigte bei Albinoratten in einem Screening hypoglykämische Wirksamkeit (4).

Berberinhydrochlorid besitzt deutliche antiinflammatorische Aktivität bei akuten, subakuten und chronischen Entzündungen (5).

Im Frühstadium des Wachstums von *Vibrio cholerae* zeigte sich eine bakterio-statische Wirkung von Berberin. Das Rhotoxin, das aus mit Berberin behandelten Vibrionen gewonnen wurde, war nicht in der Lage, bei

Junghasen Cholerasymptome hervorzurufen. Die Biotyp El-tor Variante von *V. cholerae* erwies sich gegenüber der Wirkung von Berberin resistenter als der klassische Typ (6, 7).

Modak et al. wiesen nach, daß Berberin die Fettsäurebilanz aller Lipidfraktionen von *V. cholerae* aus dem Gleichgewicht brachte und dadurch möglicherweise einen Umbau des Toxinmoleküls bewirkt (8).

Berberinhydrochlorid unterdrückte die durch Histamin, Bradykinin und 5-HT hervorgerufene Reaktion. Berberinhydrochlorid wirkte dadurch, daß es die bei Cholera und schwerer Diarrhöe erhöhte Kapillarpermeabilität reduzierte (9).

Sabir et al. wiesen die Wirksamkeit von Berberinsulfat gegen Trachomaviren in einer Dosis von 4 mg/Ei bei geimpften Hühnerembryos nach. Diese Wirkung führen die Autoren dieses Versuches nicht zuletzt auf die von Krey und Hahn (12) bewiesene Tatsache zurück, daß Berberin in der Lage ist, mit DNA einen Komplex zu bilden und die RNA- und Proteinsynthese bei Mikroorganismen zu hemmen (11).

Studien über die Absorption, Verteilung und Exkretion von Berberin bei Junghasen zeigten, daß Berberin bei oraler Anwendung durch den Gastrointestinaltrakt absorbiert wurde. Nach intramuskulärer Injektion wurde Berberin im Herzen, in den Nieren, in der Leber und ebenso in Dick- und Dünndarm gefunden. Es wurde mit Stuhl und Urin ausgeschieden. Die Absorption und Verteilung bei mit Cholera toxin behandelten Hasen war der bei nicht infizierten Tieren ähnlich. Bei infizierten und mit dem Toxin behandelten Tieren war der Blutspiegel niedriger, der Gewebespiegel in Leber und Nieren höher (13).

Bei unter Oestrogeneinfluß stehendem Rattenuterus reduzierte Berberin die Kontraktionen um 50 % in einer Dosis von 30 µg/ml.

Berberin produzierte eine reversible und dosisabhängige blutdrucksenkende Wirkung bei betäubten Hunden, Katzen, Ratten und Fröschen. Die hypotensive Wirkung konnte auf die direkte Wirksamkeit von Berberin auf die Blutgefäße zurückgeführt werden. Es stimulierte Hundeherzen in situ und in kleineren Dosen isolierte Kaninchen- und Froschherzen.

Berberin in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht vergrößerte Atemfrequenz- und -amplitude bei Hunden. Es erniedrigte die Rektaltemperatur, reduzierte motorische Spontanaktivität und verlängerte die Schlafdauer von Mäusen bei Hexobarbitaleinwirkung. Lokal-anästhetische Wirksamkeit wurde am Auge eines Meer-schweinchens nachgewiesen. Berberin blockierte die Pendelbewegung am Kaninchenjejunum. Es vergrößerte merklich das Ausmaß der Kontraktionen des Rectus abdominus-Muskels von Fröschen, induziert durch Acetylcholin; dies auf eine deutliche Anticholinester-

ase-Aktivität zurückzuführen.

Die LD50 von Berberinsulfat bei Mäusen bei intraperitonealer Anwendung wurde mit 24,3 mg/kg festgestellt (2, 14).

Weiterhin zeigte sich eine durch Berberinsulfat bewirkte Verlängerung der durch Pentobarbital induzierten Schlafdauer und eine Erniedrigung des Serumcholesterinspiegels (15); Dutta und Iyer wiesen eine Wirksamkeit von Berberin gegen Intestinalamöbiasis bei Ratten und Leberamöbiasis bei Goldhamstern nach (16). Außerdem wirkte es bei jungen, cholerainfizierten Mäusen bei frühzeitiger Anwendung lebenserhaltend (17).

Dutta und Marker (1972) bestätigten diese Tatsache und wiesen nach, daß Berberin nicht nur gegen *V. cholerae* wirkt, sondern auch gegen andere Intestinalmikroorganismen wie *Shigella*, *Pseudomonas*, *E. coli* und *Proteus* (18).

Eine weitere Bestätigung der zuvor erwähnten Ergebnisse zeigte ein Tierversuch an erwachsenen Ratten von Sabir et al., wobei zusätzlich noch die Wirkung des nach ayurvedischen Rezepten zubereitete Rasaut untersucht wurde. Ohne nähere Untersuchung der Unterschiede in der Zusammensetzung des Berberins und des Rasaut zeigte sich, daß durch Rasaut ein geringerer Elektrolytverlust während der Diarrhöe erreicht wurde (19).

Eine vergleichende Studie zeigte, daß Berberin nicht unbedingt als ein klassisches entzündungshemmendes Mittel angesehen werden kann, aber bei spezifisch hervorgerufenen Entzündungen (Choleratoxin etc.) überaus wirksam ist (20).

Rentz zeigte, daß Berberin, das in *Berberis vulgaris* und *Chelidonium*, wie auch in *Berberis aristata* enthalten ist, eine Zunahme der Gallenmenge beim Meerschweinchen bewirkt. Da diese Wirkung bei der Ratte ausblieb, wurde die Wirkung nicht als eine choleretische, sondern als eine cholekinetische aufgefaßt, denn die Ratte besitzt keine Gallenblase und außerdem ist in ihren Gallenwegen, im Gegensatz zu denen des Meerschweinchens, nirgends glatte Muskulatur zu finden. Da sowohl *Chelidonium* und *Berberis* eine ähnliche Wirkung aufwiesen, wurde angenommen, daß als wirksames Agens das Berberin anzusehen ist, das in beiden Pflanzen enthalten ist. Erwartungsgemäß beeinflusste dann auch Berberinhydrochlorid Bewegungen und Ionus des isolierten Dünndarms sowie die Acetylcholinwirkung in grundsätzlich gleicher Weise wie Berberin und *Chelidonium* und wirkt am Meerschweinchen in höheren Dosen galletreibend (21).

Shanbag et al. untersuchten die Wirkung von Berberin auf das Zentralnervensystem an Katzen und Mäusen in drei verschiedenen Dosen von 5, 20 und 40 mg/kg Körpergewicht bei intraperitonealer Anwendung. Es zeigte sich eine kurzzeitige Sedierung bei den Versuchstieren, bei einem Versuchstier ein Anfall von Raserei,

sowie bei allen Tieren Würgen, Urinieren und Defäkation unter Anstrengung. Die Wirkungen waren dosisabhängig, wobei die Wirkung bei Katzen, die 1 mg erhalten hatten, 36 bis 40 Stunden anhielt. Die Schlafdauer unter Pentobarbitaleinwirkung wurde durch eine Verabreichung von Berberin (5 mg/kg) deutlich gesteigert, wobei zu erwähnen ist, daß die Steigerung sich bei hohen Barbitaldosen ausgeprägter zeigte (22).

Toxizität des Berberins:

Sie wurde im Tierversuch bei Fröschen, Ratten und Hasen untersucht. Die minimale letale Dosis (MLD) bei Fröschen ist 0,1 mg/g Körpergewicht, die MLD bei Ratten 0,25 mg/g, die MLD bei Hasen, 0,1 mg/g. Bei betäubten Katzen und Hunden war eine Dosis von 50 bis 100 mg bei Tieren mit einem Körpergewicht von 2 bis 4 Kilogramm erforderlich, um die Atmung zum Stillstand zu bringen. Die postmortale Untersuchung ergab bei der MLD des Alkaloids u. a. zwei unterschiedliche pathologische Veränderungen bei Ratten und Hasen: Die Lungen waren bei allen Tieren gestaut, hämorrhagisch und solid verfestigt. Die Vorhöfe waren deutlich dilatiert, hingegen war dies bei den Ventrikeln nicht immer der Fall (2).

c) Klinische Studien

Während zweier Choleraepidemien in den Jahren 1964 und 1965 in Kalkutta zeigte sich die Wirksamkeit von Berberin sowohl bei bakteriologisch positiven als auch bei bakteriologisch negativen Patienten: Hierbei wurde eine Vergleichsstudie von 356 mit Berberin behandelten Patienten und 265 mit Chloramphenicol behandelten Cholerapatienten durchgeführt. Berberin erwies sich hierbei als ein geeigneteres Heilmittel als Chloramphenicol, und zeigte keine Nebenwirkungen oder Toxizität in der verwendeten Dosierung (23).

Eine weitere klinische Vergleichsstudie bei lambliais-Patienten zeigte, daß Berberin im Vergleich zu Metronidazol in einer Dosierung von 5 mg/kg täglich einen ähnlichen Heilungserfolg aufwies. Von 54 behandelten Patienten von denen 20 als Kontrollgruppe dienten, die im Versuchszeitraum ein Vitamin-B-Komplex-Sirup erhielten, waren 17 der mit Berberis behandelten, 9 der mit Metronidazol behandelten und 5 Patienten aus der Kontrollgruppe nach 6 Tagen frei von *lamblia intestinalis* (24).

Berberin erwies sich in einer weiteren Studie als ein ausgezeichnetes Antidiarrhoikum und konnte bei Kindern einfach in einer wohlschmeckenden Suspension angewendet werden, das Mittel war frei von jeglicher ernsthafter Toxizität (25).

Zu demselben Resultat kam Kamat während einer Epi-

demie in Bombay in einer klinischen Studie an 30 männlichen Erwachsenen, in deren Verlauf die normale Therapie (Antibiotica etc.) einerseits durch Berberin ergänzt, andererseits Berberin als alleiniges Therapeutikum erfolgreich verwendet worden war (26). Zahlreiche Untersuchungen (Chopra, Dikshit et al., Gupta und Dikshit, Chopra et al.,) haben ergeben, daß Berberin bei der Behandlung der Orientbeule (Hautleishmaniose) als Spezifikum anzusehen ist. Berberin als Spezifikum ist in vitro selbst bei einer Verdünnung von 1 : 80000 gegen *Leishmania tropica* wirksam. Lokalinjektionen eines wäßrigen Extrakts führten bei der Orientbeule innerhalb von 2 - 3 Wochen zur vollständigen Ausheilung der Krankheit (1, 2, 3).

8. Gegenanzeigen:

fieberhafte Nierenentzündungen.

9. Wechselwirkungen:

Berberin erhöht die Schlafdauer von Mäusen nach Hexobarbitalgabe (11).

10. Nebenwirkungen:

Die erwähnten Nebenwirkungen sollen den Autoren zufolge nur bei hoher Dosierung des Arzneimittels vorkommen:

- leichte Benommenheit
- Nasenbluten (aufgrund eines antikoagulatorischen Effektes in hoher Dosierung)
- Nierenreizung und evtl. Nephritis
- Hautpigmentierung bei Lokalinjektionen

Wirkung	Begründung	Literatur
Antimikrobielle Wirksamkeit gegen Amöbiasis	Tierexperimente	16
Antimikrobielle Wirksamkeit gegen <i>Vibrio cholerae</i>	Tierexperiment Klinische Studie	17 23
Antagonismus gegenüber dem Toxin d. <i>Vibrio cholerae</i>	Klinische Studie	19
Inhibitorischer Effekt gegenüber RNA-Bildung	In vitro	6
Inhibitorischer Effekt auf DNA-Bildung	In vitro	8
Antimikrobielle Wirksamkeit gegen <i>Giardia lamblia</i>	Klinische Studie	24
Antimikrobielle Wirksamkeit gegen Plasmodium malariae	Erfahrungsbericht Klinische Studie	31
Antimikrobielle Wirksamkeit gegen <i>Trypanosoma equiperdum</i>	Tierexperiment	30
Antimikrobielle Wirksamkeit gegen <i>Chlamydia trachomatis</i>	In vitro	11
Antimikrobielle Wirksamkeit gegen <i>Leishmania tropica</i> (Orientbeule)	In vitro	3, 27
Antimikrobielle Wirksamkeit gegen <i>Pseudomonas</i> , <i>Shigella</i> , <i>Inutro</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i>	In vitro	13, 16
(schwach) spasmogen	In vitro Erfahrungsbericht	4 28
Adstringierend	Erfahrungsbericht	1, 31
Antipyretisch	Erfahrungsbericht	20, 28
Diaphoretisch	Erfahrungsbericht	20, 28
Antiperiodisch (gegen periodisch auftretende Fieberanfälle)	Erfahrungsbericht	28
Hypoglykämisch	Erfahrungsbericht	4
Antitumorös	Erfahrungsbericht	4

Wirkung	Begründung	Literatur
Antiphlogistisch	Erfahrungsbericht	5
Antispasmodisch-hypotensiv	Erfahrungsbericht	14, 15
kardial stimulierend	Erfahrungsbericht	14, 15
atemstimulierend	Erfahrungsbericht	14, 15
atemdepressiv	Tierexperiment	2
lokanalästhetisch	Erfahrungsbericht	14, 15
Senken des Serumcholesterolspiegels	Erfahrungsbericht	16
Senken der Kapillarpermeabilität bei perakuter Diarrhöe und Cholera	Tierversuch	13
Antiheparin-Effekt	In vitro	10
sedierend	Tierversuch	23
diuretisch gesamte Pflanze	Tierversuch	29
Cholekinetisch (u. z. T. choleretische Wirkung von Berberin, Oxyanthin und Berbamin)	Tierexperiment	22
Konjunktivitis und Erysipel	Erfahrungsbericht	30
Gelbsucht	Erfahrungsbericht	30
Hämorrhoiden	Erfahrungsbericht	30
Menorrhagie	Erfahrungsbericht	29
Urogenital-Erkrankungen	Erfahrungsbericht	29
Juckreiz	Erfahrungsbericht	29
Gallestauungen, besonders bei Steinleiden u. Cholezystitis	Erfahrungsbericht	22
Rheumatische Erkrankungen im weitesten Sinn (Gicht, Rheuma, Lumbago, Arthritis)	Erfahrungsbericht	30
Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (Verdauungsstörungen, Diarrhöe)	Erfahrungsbericht	30

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. HOPPE: Drogenkunde, S. 159, De Gruyter Verlag, Berlin 1975
2. SABIR, M. and BHIDE, N. K.: Study of some pharmacological actions, Berberine. Ind. J. Physiol. & Pharmac., July 1971, Vol. 15, No. 3, p. 111 ff.
3. CHOPRA, R. N. et al.: Pharmacological action of Berberine, Ind. J. Med. Res XIX, 4th April 1932, p. 1193 ff.
4. DHAR, M. L. et al.: Screening of Indian Plants for biological activity, Part I, Indian J. Exp. Biol., Vol. 6, Oct. 1968, p. 232 ff.
5. HALDER et al.: Pharmacological investigations on Berberine-hydrochloride, Indian J. Pharmac. 2, 26, 1970.
6. NAIR et al.: Mechanism of action of Berberine, Part I and II, Indian J. Pharm. 31, 173, 1969.
7. MODAK et al.: Mechanism of action of Berberine on *Vibrio cholerae* and *Vibrio cholerae* biotype El-tor. Indian J. Med. Res. 58, 1510, 1970.
8. MODAK et al.: Effect of berberine on the fatty acid composition of *Vibrio cholerae* and *V. cholerae* biotype El-tor. Indian J. Med. Res. 58, 1523, 1970.
9. BHIDE, M. B. and DUTTA, N. K.: The antagonistic action of Berberine hydrochloride against certain bio-genic substances, Indian J. Physiol. & Pharmacol., 12, 19, 1968.
10. SABIR, M. and BHIDE, N. K.: In vitro antiheparin action of berberine on the dog and human blood. Indian J. Physiol. & Pharmacol. 15, 97, 1971.
11. SABIR, M. et al.: Experimental Study on the Antitrachoma Action of Berberine. Indian J. Med. Res. 64, 1160 ff., 1976.
12. KREY, A. K. and HAHN, F. E.: Berberine: Complex with DNA. Science Vol. 166, 1969, 755 - 757.
13. BHIDE, M. B. and DUTTA, N. K.: Absorption, distribution and excretion of berberine. Indian J. Med. Res. 57, 2128, 1969.

14. SABIR, M.: Some pharmacological studies of Berberine, an alkaloid which occurs in *Berberis aristata* and other plants. M. D. Thesis, A.I.I.M.S., New Delhi, 1969.
15. VAD et al.: Effect of berberine on pentobarbitone sleeping time and serum cholesterol in rats. *Indian J. Pharm.* 32, 179, 1970.
16. DUTTA, N. K. and IYER, N. S.: Anti-amoebic value of berberine and Kurchi alkaloids. *Indian Med. J. Assn* 50, 349, 1968.
17. DUTTA, N. K. and PANSE, M. V.: Usefulness of berberine (an alkaloid from *Berberis aristata*) in the treatment of cholera (experimental). *Indian J. Med. Res.* 50, 732, 1962.
18. DUTTA, N. K. and MARKER, P. H. and RAO, N. R.: Berberine in toxin-induced experimental cholera. *Br. J. Pharmac.*, 44, 153 - 159, 1972.
19. SABIR, M. et al.: Antagonism of cholera toxin by berberine in the gastrointestinal tract of adult rats. *Indian J. Med. Res.* 65, 305 - 313, 1977.
20. AKHTER, M. H. et al.: Anti-inflammatory effect of berberine in rats injected locally with cholera toxin. *Indian J. Med. Res.* 65, 133 - 141, 1977.
21. RENTZ, E., 1947: Wirkungsmechanismen bei Leber- und Gallenleiden angewandter Mittel, Nanuyu-Schmiedbergs Archiv für exp. Pathol. u. Pharmacol., Bd. 205, 332 ff., 1948.
22. SHANBAG, S. M. et al.: Pharmacological actions of Berberine on the central nervous system. *Jap. J. Pharmac.* 20, 482 - 487, 1970.
23. LAHIRI, M. D. and DUTTA, N. K.: Berberine and Chloramphenicol in the treatment of cholera and severe diarrhoea. *J. Indian Med. Assn.* 48, 1 - 11, 1967.
24. CHOUDHURY, V. P., SABIR, M., BHIDE VIMAL, N.: Berberine in giardiasis. *Indian Pediatrics.* IX, No. 3, 1972, 143 ff.
25. SHARADA, D. C.: Berberine in the treatment of diarrhoea in infancy and childhood. *J. Med. Assn.* 54, 22, 1970.

26. KAMAT, S. A.: Clinical trials with berberine hydrochloride for the control of diarrhoea in acute gastroenteritis. *J. Asson Physic of India*, 15, 525 ff., 1967.
27. PÜTZER, B.: Das Berberin und seine Derivate in der Therapie der Orientbeule. *Medizin und Chemie* 36, Band 2, S. 288-294, 1934.
28. DASTUR, J.F.: Medicinal Plants of India, Vol. I, Indian Council of Medical Research, New Delhi, p. 131-135, 1976.
29. IKRAM, M.: A review on the chemical and pharmacological aspects of genus *Berberis*. *Planta medica*. Vol. 28, 353 ff., 1975.
30. SEERY, M. I. and BIETER, R. N.: A contribution to the pharmacology of Berberine. *J. of Pharmacol.* 69, 1940, S. 64 - 67.
31. HAGERS *Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, Bd III, S. 420 (1979).

4.2.13 Raphanus Sativus Linn.

1. Bezeichnung

Deutsch: Rettich

Englisch: Radish

Hindi: Muli

Sanskrit: Mulaka

Botanische Bezeichnung: *Raphanus sativus* Linn., var. *B-nigra* (schwarzer (Winter-) Rettich), *Raphanus sativus*, var. *alba* (weißer Rettich), *Raphanus sativus*, var. *radicula* (Radieschen), *Raphanus sativus*, var. *oleiferus* (Ölrettich)

Synonym: *Raphanus caudatus* Linn.

Familie: Cruciferae

Weitere Spezies der Gattung *Raphanus*: *R. indicus*, *R. raphistrum*

2. Bestandteile

Die Pflanze enthält flüchtige Ölsäuren (Isothiocyanate), schwefelhaltige ätherische Öle (z. B. Sulphoraphen, Raphanin), Raphanol, mehrere organische Säuren, Glucose und andere Zucker (jedoch keine Stärke), Pigmentstoffe (z. B. Cynin, Pelargonin), Enzyme und Mineralsalze (Angaben für Blätter bzw. Frucht: 2,1 bzw. 0,8 %), Calcium (310 bzw. 80 mg/100 g), Phosphor (60 bzw. 100 mg/100 g), Eisen (16 bzw. 3 mg/100 g), Vit. A (18700 bzw. 50 I.U./100 g), Thiamin (0,03 bzw. 0,07 mg/100 g), Riboflavin (0,16 bzw. 0,05 mg/100 g), Nikotinsäure (0,3 bzw. 0,2 mg/100 g), Vit. C. (103 bzw. 69 mg/100 g) (3, 5, 9, 10).

Der Gehalt an Strontium in den Blättern ist mit über 800 µg/g Trockengewicht relativ hoch, ebenso der Gehalt an Vanadium (1,26 ppm im Trockengewicht) (10, 11, 14, 17).

Die Blätter sind reich an Calcium, Eisen, Vit. C., Vit. A (Werte s. oben), Oxalsäure und Protein (biologische Wertigkeit 76,6) (10).

Die Samen enthalten Ölsäuren, schwefelhaltige Öle und 0,01 mg/100 g eines essentiellen Öls (2, 10).

In Kraut und Samen Senfölglykoside (18). In der Wurzel 0,0025 % schwefelhaltiges ätherisches Öl mit Glucobrasicin, Sinapin, Allyl-, Butylsenföhl, Raphanol, Methylmercaptan und Glucoputranjivin (18).

3. Darreichungsformen

intern: Saft der Blätter (1, 2, 10)

Dekokt der Blätter (7)

Saft der Wurzeln (1, 2, 7, 10)

Pulver aus getrockneten Wurzeln (1)
 Dekokt der Wurzeln (1)
 Sirup aus den Wurzeln (1)
 Samen (1, 2, 7, 10)
 Dekokt der getrockneten Blüten (7)
 frischer Rettichsaft (6, 9)
 Rettich-Pflanzensaft Kneipp R (5), enthalten
 auch in Fertigpräparat Cholongal R und
 Cholongal forte R (5)

extern: Packung aus zerstampften Wurzeln (7)

4. Dosierung

Vom Saft der Blätter sollen 33 - 66 ml, vom Saft der Wurzeln 66 - 132 ml, vom Pulver aus getrockneten Wurzeln 0,6 - 1,2 g und vom Dekokt der Wurzeln ca. 30 - 60 ml eingenommen werden (1).

Die Dosierung des frischen Rettichsaftes beträgt 100 - 150 ml in mehreren Einzelgaben über den Tag verteilt (6), die des Rettich-Pflanzensaftes Kneipp 3 x tgl. 1 Eßlöffel (5), die des Mischpräparates Cholongal R 1 Teelöffel und die des verstärkten Präparates Cholongal forte 3 x tgl. 20 - 30 Tropfen (5).

5. Wirkungen

In der indischen Volksmedizin werden den Blättern laxierende, steinlösende und diuretische (1, 2, 10), den Wurzeln antidiarrhoische und umstimmende (1, 7) und den Samen laxierende, expektorierende, steinlösende, umstimmende, stimulierende, magenstärkende und diuretische (1, 2, 7, 10) Wirkungen zugeschrieben. Blätter und Wurzeln gelten als Heilmittel gegen Skorbut (1).

In der europäischen Volksmedizin wird die Pflanze als choleretisch wirksam angesehen (5, 6, 9), was auf eine hypothetische Ionisierung des Gallengangsystems zurückgeführt wird (6).

Außerdem soll der Saft der Pflanze über eine Anregung der Darmperistaltik laxierend wirken (6).

In Untersuchungen konnten antibakterielle und antimykotische Effekte des alkoholischen Extrakts der Pflanze beobachtet werden (9, 16).

Auch über eine antineoplastische Aktivität der Extrakte wurde berichtet (12, 15).

6. Anwendung

In der ayurvedischen Medizin gelten die Blätter als Heilmittel bei Dysurie, Strangurie und Urolithiasis (1), die Wurzeln bei denselben Erkrankungen, ferner bei

Dysenterie, Magenbeschwerden, Husten, Keuchhusten, Heiserkeit und Erkrankungen des Bronchialsystems, rheumatischen Beschwerden, Wassersucht, Harnwegserkrankungen, Syphilis, Hämorrhoiden, Verbrennungen, Prellungen und Narben (1, 2, 7, 10), die Samen bei Gastrointestinalerkrankungen wie Diarrhöe, Inappetenz, Maldigestion und Magenkrebs, ferner bei Husten, Fieber, Apoplexie, febrilem Exanthem und Brustschwellungen (1, 7).

Darüberhinaus wird die Pflanze bei abdominellen Tumoren und Indurationen von Leber und Milz verwendet (8).

In der europäischen Volksmedizin wird der Saft der Pflanze bei Leber- und Galleleiden wie chronischen Gallenwegstörungen, Dyskinesien der Gallenwege und Cholezystopathien als Cholereticum empfohlen, ferner bei Dyspepsie, Obstipation, chronischer Diarrhöe, Meteorismus, Husten, Bronchitis, Schlaflosigkeit und neuralgischen Kopfschmerzen (5, 6, 9, 10, 17).

7. Versuche und klinische Erfahrungsberichte:

a) In-vitro-Versuche

IVANOVICS et al. berichteten 1947 über die antibakterielle Wirksamkeit des wäßrigen Auszugs des Samens gegen eine Reihe grampositiver und gramnegativer Erreger. Die von den Autoren "Raphanin" (s. 2) benannte aktive Substanz rief in der Konzentration 1 mg/1 ml Lösungsmittel folgende Hemmhöfe hervor: *Staphylococcus aureus* 18 mm, *E. coli* 16 mm, *Salmonella typhi*-H 19 mm, *Salmonella typhi*-O 24 mm, *Salmonella Schottmülleri* 22 mm, *Bacterium Shiga-Kruse* 16 mm, *Pseudomonas aeruginosa* 19 mm, *Bacterium anthracis* (avirulent) 23 mm, *Bacterium anthracis* (virulent) 22 mm, *Bacterium subtilis* 20 mm, *Bacterium prodigiosus* 12 mm.

Raphanin behinderte auch in relativ starken Verdünnungen das Auskeimen von Pflanzen (völlige Inhibition bei Konzentration 1:1000, Reduktion bei 1:10000) und das Wachstum von Gewebekulturen aus Kaninchenhoden (Inhibition bei Konzentration 1:20000, Reduktion bei 1:40000). Aus 1 kg Samen wurden 3 mg Raphanin gewonnen. Auszüge der Blätter und der Wurzel zeigten keine antibiotische Aktivität (16).

Andere Autoren bestätigen die antibakteriellen Eigenschaften des aus Rettichsamens gewonnenen Öls bzw. des Raphanin (9, 10).

Das aus dem Samen isolierte Sulphoraphen war gegen *Streptococcus*, *Pyococcus*, *Pneumococcus* und *E. coli*, das gleichfalls aus dem Samen gewonnene Machrolysin gegen *Mycobacterium tuberculosis* wirksam (10).

Auch über antimykotische Aktivität wird berichtet (9).

MASILUNGAN et al. berichten über antineoplastische Aktivität des alkoholischen Extrakts der Samen auf Zellkulturen des Ehrlich-Ascites-Karzinoms. Die Konzentration des Auszugs betrug 1 mg/1 ml Lösungsmittel. Niedrigere Konzentrationen waren ebenso wie die Extrakte aus Blättern und Wurzeln ohne Wirkung (12). Auch DIJKMAN et al. stellten antineoplastische Effekte des *R. sativus* fest. Die wäßrigen Extrakte und das Öl aus dem Samen der Pflanze inhibierten das Wachstum von KB-Zellen in Festkulturen. Die Wirkung einer Testsubstanz wurde als signifikant und inhibitorisch angesehen, wenn ED50 20 mg/ml betrug. ED50 ist die Dosis des Testagens, welche das Wachstum der Kulturen um 50 % reduziert. Die ED50 des wäßrigen Extraktes betrug 7,2 µg/ml, die des Öls 5,0 µg/ml (15).

b) Tierversuche

Im Tierexperiment konnte die durch in vitro Versuche festgestellte antineoplastische Wirkung nicht bestätigt werden. PAL et al. untersuchten den wäßrigen Extrakt des Samens in einer Konzentration von 10 g Pflanzensubstanz in 150 ml Lösungsmittel an Mäusen, denen jeweils 2×10^5 Zellen des Ehrlich-Ascites-Karzinoms intraperitoneal verabreicht worden waren. Die Inhibition gegenüber der Testgruppe betrug 85,4 % (eine signifikante Aktivität wurde angenommen, wenn die Entwicklung des Ascites nicht mehr als 50 % betrug) (13).

c) Klinische Erfahrungsberichte

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Angaben über klinische Erfahrungsberichte.

8. Nebenwirkungen:

Von gastrointestinalen Unverträglichkeitsreaktionen wie Sodbrennen und Aufstoßen (6) abgesehen, sind für die Anwendung des Saftes keine Nebenwirkungen bekannt (5).

9. Wechselwirkungen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Wechselwirkungen.

10. Kontraindikationen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Kontraindikationen.

Wirkung	Begründung	Literatur
laxierend	Erfahrungsbericht	2, 10
steinlösend	Erfahrungsbericht	1
diuretisch	Erfahrungsbericht	2, 7, 10
antidiarrhoisch	Erfahrungsbericht	7
umstimmend	Erfahrungsbericht	1, 7
expektorierend	Erfahrungsbericht	1, 2, 7, 10
stimulierend	Erfahrungsbericht	1
magenstärkend	Erfahrungsbericht	7
gegen Skorbut	Erfahrungsbericht	1
choleretisch	Erfahrungsbericht	5, 9
antibakteriell	in-vitro-Versuch	9, 10, 16
antimykotisch	in-vitro-Versuch	9
antineoplastisch	in-vitro-Versuch	12, 15

l i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. DASTUR, J. F.: Medicinal Plants of India and Pakistan, Taraporevala Sons & Co., Bombay 1962, p. 141.
2. CHOPRA, R. N. et al.: Glossary of Indian Medicinal Plants, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi 1956, pp. 209 - 210.
3. CHOPRA, R. N. et al.: Supplement to Glossary of Ind. Med. Plants, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi 1958, p. 85.
4. MADAUS, R.: Lehrbuch der biologischen Heilmittel, Bd. 1, Olms Verlag, Hildesheim 1976, S. 217.
5. BRAUN, H.: Arzneipflanzen-Lexikon, Fischer Verlag Stuttgart 1979, S. 183.
6. WEISS, R. F.: Lehrbuch der Phytotherapie, Hippokrates Verlag, Stuttgart 1980, S. 113 - 115.
7. PERRY, L. M. et al.: Medicinal Plants of East and Southeast Asia, MIT Press, London 1980, p. 112.
8. HARTWELL: Plants used against Cancer, Lloydia 31/71, 1968.
9. HOPPE: Drogenkunde, De Gruyter Verlag, Berlin, 1975, S. 904.
10. Central Council for Scientific and Industrial Research: The Wealth of India, New Delhi 1977, pp. 367 - 372.
11. RAYSARKAR et al.: Strontium in some Indian Vegetables, Curr. Science, Sept. 1963, No. 9, pp. 418 - 419.
12. MASILUNGAN, A. et al.: The anticancer activity of Medicinal Plants locally used in the treatment of cancer, The Phillipine Journal of Science, 1964, 93/1, pp. 57 - 65.
13. PAL, S. et al.: Search for anticancer drugs from Indian medicinal plants, Ind. Jour. Med. Res., 56, 4, April, 1968, pp. 445 - 455.
14. SÖREMARK, R.: Vanadium in some biological specimens, Nutrition 92, 1967, pp. 183 - 190.

15. DIJKMAN, M. J. et al.: Cytotoxic substances from tropical plants, *Cancer Research* 26/9, 1966, pp. 1121 - 1130.
16. IVANOWICS, G. et al.: Raphanin, an antibacterial principle of the Radish, *Nature*, London, Vol.160; August 1947, pp. 297 - 298.
17. SCHMID, H. et al.: Über Inhaltsstoffe des Rettichs in: *Helv. Chim. Acta*, Vol. XXXI, Fasc. IV, 1948, S. 1017 - 1028.
18. HAGER'S Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd. VI b, S. 15, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1967.

4.2.14 E m b l i c a o f f i c i n a l i s G a e r t n .

1. Bezeichnung der Arzneimittelpflanze

Deutsch:	Amblabaum
Hindi:	Amla
Sanskrit:	Amalaka (Amalaki)
Botanische Bezeichnung:	Embllica officinalis Gaertn.
Synonym:	Phyllantus emblica Linn.
Familie:	Euphorbiaceae
Englisch:	Embllic myrobalan, Indian Gooseberry

2. Bestandteile

Die Früchte enthalten Phyllembinsäure (6,3 %), Lipide (6 %), Gallussäure (5 %), Emblicol, Pectin, Mucinsäure, Chebulinsäure, Ascorbinsäure, kristallines Vitamin C und zwei Tannine (28 %), die aus Ellagsäure, Gallussäure und Glucose bestehen (2, 3, 4, 6, 7, 12, 15, 16).

Auch in den Blättern und in der Rinde sind Tannine vorhanden (12).

Nach älteren Angaben ein Oleoresin und Gummi (16).

Mit einem Vitamin-C-Gehalt von bis zu 720 mg/100 g im Fruchtpulp und bis zu 920 mg/100 ml im frischen Fruchtsaft stellt die Frucht der Embllica officinalis eine der reichsten natürlichen Vitamin-C-Quellen dar (1, 4, 6, 7, 13, 15, 16).

In den Samen sind Öl, Phosphatide, essentielle Fettsäuren sowie proteolytische und lipolytische Enzyme vorhanden (2, 7). Die Rinde enthält Leucodelphinidin (3).

3. Darreichungsformen

intern: frische Frucht evtl. mit Honig (1, 2, 4, 6, 7)
 Fruchtsaft (4, 7)
 getrocknete Frucht (1, 2, 7)
 Scherbett der Frucht, evtl. mit Zitronensaft
 (1, 2, 7)
 Dekokt der getrockneten Frucht (1, 4)
 Likör aus der Frucht (2, 7)
 Samen (2, 7)
 Wurzeln (4)
 Dekokt der Blätter (4)

extern: Fruchtsaft (2, 4, 7)
 Dekokt der Samen (1)
 Blätter (4)
 Salbe aus verbrannten Samen und Öl (1)
 Gegorener Saft aus den Früchten (16)

4. Dosierungen

Von der frischen Frucht sollen 60 - 180 mg eingenommen werden (1). Von der getrockneten Frucht wird eine Dosis von 2 - 8 g empfohlen (16).

5. Wirkungen

In der indischen Volksmedizin gelten die Früchte als blutreinigend, laxierend, tonisierend, adstringierend, erfrischend, magenstärkend, appetitfördernd, diuretisch, antipyretisch und antibiliär (1, 2, 4, 7, 16). Darüberhinaus werden sie als gegen Skorbut wirksam angesehen (1, 7, 16). Rinde und Wurzeln gelten als adstringierend (2, 4, 7, 16), die Blüten als appetitfördernd (2, 7). Untersuchungen ergaben antibakterielle und antivirale Wirkungen sowie expektorierende und cardioprotektive Aktivität der Pflanze.

6. Anwendungsgebiete

Die ayurvedische Medizin empfiehlt die Anwendung der Frucht bei Gastrointestinalerkrankungen wie Verdauungsbeschwerden, habituelle Obstipation, Wurmbefall des Darms, Diarrhöe, Dysenterie, Dyspepsie, Koliken, Erbrechen und Singultis sowie bei Fieber, Blutungen, Husten, Gelbsucht, Gonorrhöe und Augenentzündungen (1, 2, 4, 7). Die Samen werden bei Fieber, Asthma, Bronchitis, Gallenleiden, Diabetes, Übelkeit, Scabies, Prurigo und Augenkrankungen (1, 2, 7, 16), die Blätter bei Fieber verwendet (4).

Auch bei abdominellen Tumoren, Leberverhärtung und Krebs findet die *Emblica officinalis* Verwendung (5).

Ferner gilt sie als Adstringens, Digestivum und vor allem als potentes Mittel gegen Skorbut (6, 7, 16).

7. Nebenwirkungen:

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Nebenwirkungen.

8. Kontraindikationen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Kontraindikationen.

9. Wechselwirkungen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Wechselwirkungen.

10. Versuche und klinische Erfahrungsberichte:

a) In-vitro-Versuche:

Die Untersuchung von verschiedenen Extrakten aus den Früchten der *Emblica officinalis* hinsichtlich einer antibakteriellen und antifungalen Wirkung ergab, daß der wäßrige Extrakt schwach wirksam, der Ätherextrakt und der Auszug mit 80 % Alkohol gut wirksam waren. Die am stärksten wirksame Fraktion inhibierte das Wachstum von *Micrococcus pyogenes* var. *aureus*, *S. typhosa* und *S. schottmülleri* in einer Konzentration von 0,21 mg/ml und das von *M. pyogenes* var. *albus*, *S. paratyphi* und *S. dysenteriae* in einer Konzentration von 0,42 mg/ml (10).

b) Tierversuche:

Im Tierversuch wies der alkoholische Extrakt der Frucht expektorierende, mild adrenerge, spasmolytische und cholinerge Aktivität auf (14, 15). Das aus der Frucht isolierte Phyllemblin wirkte adrenalinverstärkend, zentral dämpfend und spasmolytisch (14).

Die cardioprotektiven Eigenschaften von *Emblica officinalis* wurden mittels im Versuch erzeugten Myocardnekrosen (s.c. Injektion von 85 mg/kg Isoproterenol) untersucht. Die Tiere erhielten einen alkoholischen Extrakt der Frucht. 48 Stunden nach der ersten Injektion wurden das Herz untersucht und Blutproben entnommen. Die Laborwerte der mit Pflanzenextrakt behandelten Tiere lagen signifikant unter denen der nur mit Isoproterenol behandelten Tiere (untersuchte Parameter: SGOT, SGPT, SLDH und freie Fettsäuren im Serum).

Die Autoren ziehen aus ihren Ergebnissen den Schluß, daß der alkoholische Extrakt aus den Früchten der *Emblica officinalis* cardioprotektive Eigenschaften aufweist (11).

Rajaram Rao berichtet über expektorierende Wirkung des alkoholischen Extrakts aus *Emblica officinalis* bei Kaninchen (9).

Nach oraler Applikation des Extrakts aus *Emblica officinalis* an Kaninchen trat keine Verschiebung der Serumproteinfraktionen auf, wie sie nach Anwendung anderer Pflanzen beobachtet worden war (8).

c) Klinische Erfahrungsberichte

In einer kontrollierten und randomisierten klinischen Studie mit 38 Patienten, von denen 10 Patienten an durch Ulzera bedingter Dyspepsie und 28 an nicht durch Ulzera bedingter Dyspepsie litten, bewiesen Chawla et al. die Wirksamkeit von Amalaki

(eine ayurvedische Pflanzenzubereitung aus *Emblice officinalis*) bei dem genannten Krankheitsbild. Patienten mit peptischem Ulcus erhielten entweder Amalaki 3 g, dreimal täglich oral für 4 Wochen, oder ein Gelantacidum 30 ml alle drei Stunden, für 4 Wochen. Alle diese Patienten wurden ambulant behandelt und gingen normal ihrer Arbeit nach. Von den 28 Patienten aus der nicht durch Ulzera bedingten Dyspepsie-Gruppe erhielten 15 ein Antacidum und 13 Amalaki.

Als Parameter für ein subjektives und objektives Ansprechen auf die Therapie wurde der Spitzensäureausstoß und ein Symptom-Bewertungsschema herangezogen. Das Ergebnis zeigte nahezu gleichwertige Resultate, wobei der therapeutische Effekt von Amalaki bei der nicht durch Ulzera bedingten Dyspepsie-Gruppe ausgeprägter war.

Amalaki verursachte eine signifikante Besserung der Dyspepsiesymptome, verbunden mit einer deutlichen Abnahme des Säure-output nach vierwöchiger Therapie. Die therapeutische Effektivität von Amalaki hielt auch in diesem Punkt dem Vergleich mit dem Antacidum statt. Der Wirkmechanismus von Amalaki erfordert nach Ansicht der Autoren weitere Studien. Bei der durch Ulzera bedingten Dyspepsie-Gruppe zeigte die endoskopische Untersuchung bei 4 von 5 Patienten eine komplette Abheilung des Ulcus, während in der Vergleichsgruppe, die mit dem Antacidum behandelt worden war, nur deutliche Heilungstendenzen festzustellen waren. Aufgrund dieses Ergebnisses empfehlen die Autoren die Verwendung von Amalaki für die Behandlung sowohl von durch Ulcus als auch nicht durch Ulcus bedingter Dyspepsie (17).

Wirkung	Begründung	Literatur
blutreinigend	Erfahrungsbericht	1
laxierend	Erfahrungsbericht	1, 2, 4, 7, 16
tonisierend	Erfahrungsbericht	1, 16
adstringierend	Erfahrungsbericht	1, 4, 16
erfrischend	Erfahrungsbericht	1, 2, 7
magenstärkend	Erfahrungsbericht	1
appetitfördernd	Erfahrungsbericht	2, 7, 16
diuretisch	Erfahrungsbericht	1, 2, 7
antipyretisch	Erfahrungsbericht	4
antibiliär	Erfahrungsbericht	1, 16
gegen Skorbut	Erfahrungsbericht	1, 7, 16
antibakteriell	in-vitro-Versuch	10, 14, 15
antiviral	in-vitro-Versuch	11
expektorierend	Tierversuch	9, 11, 14, 15
cardioprotektiv	Tierversuch	11
adrenerg	Tierversuch	14, 15
spasmolytisch	Tierversuch	14, 15
cholinerg	Tierversuch	14, 15
zentral dämpfend	Tierversuch	14, 15
vasokonstriktorisch	Tierversuch	15
Dyspepsie	klinische Studie	17

l i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. DASTUR, F. F.: Medicinal Plants of India and Pakistan, Taraporeval Sons & Co., Bombay 1962, pp. 79 - 80.
2. CHOPRA, R. N. et al.: Glossary of Indian Medicinal Plants, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi, 1956, pp. 106 - 107.
3. CHOPRA, R. N. et al.: Supplement to Glossary of Indian Medicinal Plants, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi, 1958, p. 27.
4. PERRY, L. M. et al.: Medicinal Plants of East and Southeast Asia, MIT Press, London 1980, pp. 149-150.
5. HARTWELL: Plants used against Cancer, Lloydia 31/71, 1968, P. 156.
6. HOPPE: Drogenkunde, De Gruyter Verlag, Berlin, 1975, S. 827
7. Central Council for Scientific and Industrial Research: The Wealth of India, New Delhi, 1977, pp. 168 - 170.
8. TEWARI, A. et al.: The effect of P. e. on Biologic System. Journ. Res. Ind. Med. 2:2, 1968, pp. 189 - 193.
9. RAJARAM RAO, M. R.: Studies on Vegetable Expectorants, Ind. J. Pharm., 23(4), 1961, p. 115.
10. KHORANA, M. L. et al.: Antibacterial and antifungal activity of P. e. Linn., Ind. J. Pharm., 21 (11), 1959, pp. 331 - 333.
11. IARIQ, M. et al.: Protective Effects of fruit extracts of *Emblca officinalis* in Experimental Myocardial Necrosis in Rats, Ind. J. Exp. Biol., 15, 1977, 61, pp. 485 - 486.
12. MARGARET THERESA, Y.: Studies on biosynthesis of tannins in indigenous plants, Part XII in: Leather Science, Sept. 1965, pp. 327 - 328.
13. SINGH, B. N.: Amalaki and its pharmaceutical preparation, pp. 119 - 122.
14. Studies of *Emblca officinalis*, in: Ind. J. Pharm. Vol. 26, No. 6, June 1964, p. 178.

15. RAJARAMA RAO, M. R. et al.: Pharmacological studies on *Emblica officinalis* Gaertn. in: Ind. J. Exp. Biol., 2, 1964, pp. 29 - 31.
16. HAGERS Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd VI a, S. 633, 34 (1979).
17. CHAWLA, Y. K. et al.: Treatment of dyspepsia with Amalaki (*Emblica officinalis* Linn.) - an ayurvedic drug. Indian. J. Med. Res. 76 (Suppl.) December 1982, pp. 95 - 98.

4.2.15 Plumbago Zeylanica Linn.

1. Bezeichnung der Arzneimittelpflanze

Deutsch: Ceylonische Bleiwurz, auch Zehrwurz oder
Zahnkraut
Hindi: Citrak
Sanskrit: Citraka
Botanische Bezeichnung: Plumbago zeylanica Linn.
Familie: Plumbaginaceae

2. Bestandteile

Die Pflanze enthält 1 % des Naphtochinonderivates Plumbagin (2-methyl-5-hydroxy-1,4-naphtochinon, Synonym: Ophioxylin), Plumbagol (Phytonzid) und Tannin (2, 5, 6, 7, 8, 10, 11). Plumbagin ist vornehmlich in Wurzeln und Kraut enthalten (6), in Blättern und Stamm findet sich wenig oder kein Plumbagin (9).

Die Wurzel enthält Glucose und Fructose (2,7 %) sowie die Enzyme Protease und Invertase (9).

3. Darreichungsformen

intern: Wurzel (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8)
Sud der Wurzel (9)
Puder der Wurzel, evtl. mit Honig (8, 15)
Tinktur der Wurzelrinde (2, 9)

extern: Wurzelrinde (1)
Saft der Wurzel (1, 2)
Sud der Wurzel (5, 7, 8)
Paste aus der Wurzel, evtl. mit Wasser und Öl
(1, 5, 6, 9, 15)
Paste aus der Wurzel, evtl. mit Wasser und Salz
(1)
Paste aus der Wurzel, evtl. mit Wasser und
Milch, Salz oder Essig (2, 9)
Packung aus den Blättern mit Öl (5)

4. Dosierungen

Von der Wurzel sollen ca. 1,2 g (1), vom Puder der Wurzel 2 - 5 g zweimal täglich (8) eingenommen werden.

5. Wirkungen

In der indischen Volksmedizin werden den Wurzeln der *P. zeylanica* folgende Wirkungen zugeschrieben: stimulierend, irritierend, hyperämisierend, blasenziehend, schlafinduzierend, narkotisierend (in hoher Dosierung), magenstärkend, renal stimulierend, verdauungsfördernd, appetitanregend, speichelflußfördernd, abortiv, diuretisch, diaphoretisch, antipyretisch, antiperistaltisch und antiperiodisch (1, 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 18, 19).

In zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen wurden antibakterielle (7, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 20), antifungale (11, 13), antineoplastische (11), antikoagulierende (10), kardioplegische (18, 19), hypotensive (18, 19), vasodilatierende (18, 19) und abortive (8) Wirkungen beobachtet.

Die Gabe von Extrakten aus *P. zeylanica* führte im Tierversuch zu einer Inhibition von Ovulation (8) und Nidation (8, 21) sowie zu einer Normalisierung der Intestinalflora (14).

6. Anwendungsgebiete

Die ayurvedische Medizin empfiehlt die Einnahme der Wurzeln vor allem als Digestivum und Aperitivum und bei Dyspepsie, Diarrhöe, Koliken, Flatulenz und Wurmbefall des Darmes, ferner bei Fieber, Sepsis, Sinusitis, Grippe, Schwarzwasserfieber und Krebs (1, 2, 3, 7, 8, 9, 11, 14, 15, 18, 19).

Äußerlich wird die Wurzel bei zahlreichen Hauterkrankungen wie Lepra, Scabies, Prurigo, Leukodermie, Geschwüren, Abszessen, glandulären Tumoren, Hämorrhoiden, Proktitis, Anasarka, Ödemen, Elephantiasis, Tumoren und Schlangenbissen verwendet, ferner auch bei Rheuma, Paralyse und Kopf- und Zahnschmerzen (1, 2, 3, 5, 8, 9, 15, 18, 19).

7. Nebenwirkungen:

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Nebenwirkungen.

8. Kontraindikationen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Kontraindikationen der Gesamtpflanze; aufgrund der antifertilen und abortiven Wirkung von Plumbagin scheint jedoch Gravidität als relative Kontraindikation für Plumbagin angezeigt.

9. Wechselwirkungen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Wechselwirkungen.

10. Versuche und klinische Erfahrungsberichte:

a) In-vitro-Versuche:

Ein Screening von BHAKUNI auf biologische Aktivität von Plumbago erbrachte keinerlei positive Ergebnisse (4).

Im Gegensatz dazu fanden CONCACVES DE LIMA et al., daß Plumbagin gegen eine ganze Reihe von Bakterien und Pilzen wirksam war. Es zeigte sich Wirksamkeit gegen *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Bacillus anthracis*, *E. coli*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella abortus*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans* und *Cryptococcus neoformans* (13).

Plumbagin war gegen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* und *Pneumococcus* bereits in einer Verdünnung von 1:500 000, gegen *B. typhi* und *B. coli* bis zu einer Verdünnung von 1:50 000 und gegen *Bacillus subtilis* bis zu einer Verdünnung von 1:3000 wirksam (16).

Die Wurzel zeigte gegen *Salmonella typhi* eine mäßige, gegen *Staphylococcus aureus* und *Mycobacterium phlei* eine stark ausgeprägte antibakterielle Aktivität (20).

Weiter zeigte das aus den Wurzeln von *P. zeylanica* isolierte Plumbagin eine wachstumshemmende Wirkung gegen *Bacillus typhosus*; dieser Keim wird durch Plumbagin bis zu einer Konzentration von 1:50 000 am Wachstum gehindert (18).

Weitere Autoren berichten ebenfalls über antimikrobielle Aktivitäten der wäßrigen und alkoholischen Extrakte der Wurzel bzw. des Plumbagins (7, 9, 10, 12).

b) Tierversuche:

Die von KURUP in einer Übersichtsarbeit erwähnte Aktivität des Plumbagins gegen Ovulation und Nidation sowie die abortinduzierende Wirkung des Plumbagins konnte GUPTA in einem Tierversuch bestätigen. Dabei war bei keinem der 10 mit 100 mg/kg Extrakt der Wurzel und Früchte behandelten Tiere eine Implantation nachweisbar (21).

Negativ fielen dagegen die Untersuchungen von SAKSENA in dieser Hinsicht aus: Die getesteten Auszüge der Wurzel von *Plumbago zeylanica* zeigten weder eine Aktivität gegen Zygoten- oder Blastozystenbildung und Nidation, noch führten sie zu einem Frühabort (17).

Eine antineoplastische Wirkung des Plumbagin wurde in einer Untersuchung von KRISHNASWAMY festgestellt, wobei an Ratten experimentell Fibrosarkome erzeugt wurden und diese entweder durch eine Injektion direkt in den Tumor oder durch perorale Verabreichung von Plumbagin behandelt wurden. Gegenüber der nur mit Tumorsuspension behandelten Vergleichsgruppe zeigte sich eine Reduktion des Tumorgewichts um durchschnittlich 42 %.

Die ED₅₀ betrug 0,75 mg/kg, die LD₅₀ 16 mg/kg bei oraler Applikation. In einer Dosierung von 4 mg/kg war Plumbagin auch gegen die lymphocytäre Leukämie der Maus wirksam. Cytotoxizitätsuntersuchungen ergaben, daß es sich bei Plumbagin um einen Mitoseinhibitor handelt (11).

Eine antikoagulierende Wirkung des Plumbagins ähnlich wie die der Cumarine konnten SANTHAKUMARI et al. in einem Tierversuch mit männlichen Albinoretten bestätigen. Die Wirkung scheint wie bei den Cumarinen auf einem Vitamin K-Antagonismus zu beruhen (10).

In einem Fütterungsversuch mit Ratten, denen täglich jeweils 100 mg des Pulvers aus der Wurzel von *Plumbago zeylanica* gegeben wurden, ergab sich ein proliferationsfördernder Effekt auf die intestinale *E. coli*-Flora. Andere physiologische Keime wurden nicht beeinflusst. Die Autoren führten die traditionell bekannte verdauungsfördernde und appetitanregende Wirkung der Wurzel auf die Proliferation von *E. coli* zurück und meinen, daß die Pflanze zu einer Normalisierung der Gastrointestinalflora führe (14).

KO und BHAFIA (18, 19) führten getrennt voneinander eine Reihe von ähnlichen Tierversuchen durch, um die traditionellen Anwendungsgebiete von *P. zeylanica* zu untersuchen:

So konnte die stark irritierende Wirkung des Plumbagins bei lokaler Applikation bestätigt werden, denn auch in sehr hohen Verdünnungen verursacht Plumbagin Schleimhautirritationen und die subcutane Injektion von Plumbagin führte in kurzer Zeit zu Entzündung und Epidermolyse bei Versuchstieren.

Die perorale Applikation von 1 - 2 ccm des Wurzelsuds oder 0,25 - 1 mg Plumbagin an Kaninchen führte zu Appetitverbesserung und Gewichtszunahme. 10 - 15 ccm bzw. 3 - 5 mg riefen hingegen Appetitverlust, Lethargie und Gewichtsverlust hervor.

An isolierten Darmteilen (Kaninchenduodenum, Meerschweinchenileum, Froschmagen und Hundeileum in situ) verursachten 0,25 - 1 mg Plumbagin bzw. 0,25 - 0,5 ccm des Wurzelsuds eine Zunahme von Intensität und Frequenz der Peristaltikbewegung. Höhere Dosen führten zu Relaxation und Paralyse.

Die bereits erwähnte Dosierung von Plumbagin bzw. des Wurzelsuds von Plumbago bewirkte bei Hunden nach kurzem transitorischen Blutdruckanstieg eine relative Hypotension. Dosen von 5 mg führten zu Blutdruckabfall ohne vorherigen Anstieg. Der hypotensive Effekt wurde hierbei auf eine vagusunabhängige Vasodilatation zurückgeführt.

Die Perfusion des isolierten Kaninchenherzens mit Plumbaginlösung in einer Verdünnung von 1:800 000 führte nach vorübergehender Frequenzbeschleunigung und Tonuserhöhung zu Arrhythmie, Bradykardie und Amplitudenrückgang der Kontraktionen. Die Perfusion mit Lösung in einer Konzentration von 1:400 000 zeigte stärkere kardioplegische Wirkung und führte innerhalb einer halben Stunde zu irreversiblen Herzstillstand.

Ein ähnlicher Effekt zeigte sich auch am Froschherzen in situ, wobei allerdings in einer Konzentration von 1:100 000 eine deutliche Zunahme der Frequenz, des Kontraktionsonus, der Kontraktionsamplitude und des Outputs feststellbar war.

0,25 bis 2,5 mg Plumbagin riefen bei Hunden leichte Bronchokonstriktion hervor. Dosen von 7 - 10 mg führten über eine verlangsamte und unregelmäßige Atmung zu komplettem Atemstillstand, während das Herz weiterschlug.

Die Perfusion der isolierten Schafsniere und der Hundenieren in situ mit 1:100 000 Verdünnung von Plumbaginlösung bewirkte eine Zunahme des Harnleiterflusses.

Die Spülung des isolierten Kaninchen- und Meerschweinchenuterus mit Plumbagin in einer Konzentration von 1:400 000 bis 1:100 000 bzw. Wurzelsud in einer Konzentration von 1:100 bis 1:50 führte zu einer Zunahme der Amplitude und Frequenz der Kontraktion sowie des Grundtonus des Organs. Höhere Konzentrationen bewirkten vollständige Relaxation und Paralyse. Die gleichen Befunde ergaben sich für den schwangeren Uterus. Weder orale noch intravenöse oder subcutane Applikation von Plumbagin bzw. Wurzelsud führte in irgendeiner Dosierung zum Abort.

Geringe Dosen von Plumbagin (0,001 mg/g Lösungsflüssigkeit) zeigten beim Frosch stimulierende Effekte auf das ZNS. Höhere Dosen (0,1 mg/g) verursachten nach vorübergehender Stimulation Benommenheit, Paralyse und Tod nach 10 - 12 Stunden.

Die Injektion von 1 mg Plumbagin in den dorsalen Lymphsack des Frosches bewirkte deutliche Diaphoresis. Am Hund führte die intravenöse Applikation der gleichen Dosis zu einer geringen Zunahme der Gallen- und Urinsekretion.

In beiden Arbeiten sehen die Autoren die auf diesen Wirkungen beruhenden Anwendungsgebiete in der ayurvedischen Medizin als bestätigt an (18, 19).

c) Klinische Erfahrungsberichte:

Trotz der sehr großen Anzahl von Anwendungsgebieten finden sich keine Angaben in der vorliegenden Literatur über klinische Erfahrungsberichte.

Wirkung	Begründung	Literatur
stimulierend	Erfahrungsbericht	1, 15
irritierend	Erfahrungsbericht Tierversuch	1 18
hyperämisierend	Erfahrungsbericht Tierversuch	5 18
blasenziehend	Erfahrungsbericht Tierversuch	1, 3, 5, 8, 19 18
schlafinduzierend	Erfahrungsbericht Tierversuch	8 18, 19
narkotisierend	Erfahrungsbericht Tierversuch	1 18, 19
magenstärkend	Erfahrungsbericht	1
renal stimulierend	Erfahrungsbericht Tierversuch	8 18
verdauungsfördernd	Erfahrungsbericht Tierversuch	3, 8, 15, 18 18
appetitanregend	Erfahrungsbericht Tierversuch	8, 15, 18 18
speichelflußfördernd	Erfahrungsbericht	8, 15, 18
abortinduzierend	Erfahrungsbericht Tierversuch	1, 8, 9, 15, 18 8
diuretisch	Erfahrungsbericht Tierversuch	8, 9, 19 18
diaphoretisch	Erfahrungsbericht Tierversuch	1, 2, 18, 19 18
antipyretisch	Erfahrungsbericht	8
antiperistaltisch	Erfahrungsbericht	2
antiperiodisch	Erfahrungsbericht	9
antibakteriell	in-vitro-Versuch	7, 9, 11, 12, 1 15, 16, 18, 20
antifungal	in-vitro-Versuch	11, 13
antineoplastisch	Tierversuch	11

Wirkung	Begründung	Literatur
antikoagulierend	Tierversuch	10
hypotensiv	Tierversuch	18, 19
kardioplegisch	Tierversuch	18, 19
vasodilatierend	Tierversuch	18, 19
kontraktionsfördernd	Tierversuch	18, 19
choleretisch	Tierversuch	18
zentral stimulierend	Tierversuch	18, 19
Inhibition der Ovulation	Tierversuch	8
Inhibition der Nidation	Tierversuch	8, 21
Normalisierung der Intestinalflora	Tierversuch	14

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. DASTUR, J. F.: Medicinal Plants of India and Pakistan, Taraporevala Sons & Co. Bombay 1962, pp. 134 - 135.
2. CHOPRA, R. N. et al.: Glossary of Indian Medicinal Plants, Council for Scientific and Industrial Research, New Delhi 1956, p. 197.
3. MOUSS, N. S.: Single Drug Remedies, Vaidyasarathy Press, Kottayam 1977, pp. 111 - 113.
4. BHAKUNI, D. S. et al.: Screening of Indian Plants for Biological Activity, Part II, Ind. J. Exp. Biol., Vol. 7, 1979, pp. 250 - 262.
5. PERRY, L. M. et al.: Medicinal Plants of East and Southeast Asia, MIT Press, London 1980, p. 317.
6. MADDAUS, G.: Lehrbuch der biologischen Heilmittel, Band III, Olms Verlag, Hildesheim 1976, S. 2173 - 2176.
7. HOPPE: Drogenkunde, De Gruyter Verlag, Berlin 1975, S. 854.
8. KURUP, P. N. et al.: Hand Book of Medicinal Plants, Central Council for Research in Ayurveda and Siddha, Delhi 1979, p. 52.
9. Central Council for Scientific and Industrial Research: The Wealth of India, New Delhi, 1977, pp. 163 - 164.
10. SANTHAKUMARI, G. et al.: Anticoagulant Activity of Plumbagin, Ind.J.Exp.Biol., Vol. 16, 1978, pp. 485-487.
11. KRISHNASWAMY, M. et al.: Plumbagin: A Study of its Anticancer, Antibacterial and Antifungal Properties, Ind. J. Exp. Biol., Vol. 18, 1980, pp. 876 - 877.
12. VIJVER, L. M. et al.: The constituents in the roots of *Plumbago zeylanica* Linn. responsible for antibacterial activity, Planta Med., Publ. 71, Series 20, Issue 1, pp. 8 - 13.
13. GONCÁLVES DE LIMA, O. et al.: Substâncias antimicrobianas de plantas superiores, Revista Inst. Antibiot. Univ. Re., 8 (1/2), 1968, pp. 95 - 97.
14. IYENGAR, M. A. et al.: *Plumbago zeylanica* Linn., a gastrointestinal normalizer, Planta Med., 14, 1966, pp. 337 - 351.

15. AMONDIKAR, S. D. et al.: Antibacterial Activity of Plumbagin against *Staph. albus* and *Vibrio cholerae*, J. Univ. Bombay, 1974, 70 (43), p. 60 - 67.
16. DE SAINT RAI, O. et al.: Etude des propriétés antibiotiques du plumbagol, Bull. Acad. Méd., Paris 57, 130, 1946, pp. 57 - 61.
17. SAKSENA, S. K. et al.: Antifertility Screening of Plants, Part V, Ind. J. Med. Res. 58, Febr. 1970, pp. 253 - 257.
18. BHATIA, B. B. et al.: The Pharmacological Action of *Plumbago zeylanica* and its Active Principle, Plumbagin, Ind. J. Med. Res. 1933, XX, 3, pp. 777 - 788.
19. KO, K.: On the Pharmacological Action of Plumbagin, Jap. J. Med. Sci. Trans. IV, Pharmacol., Bd. 4, 1932, pp. 259 - 286.
20. ATKINSON, N.: Antibacterial Substances from Flowering Plants, Part 3, Austral. J. Exp. Biol. 34 (1), 1956, pp. 17 - 26.
21. GUPTA et al.: A study of antifertility effects of some indigenous drugs, Jour. Res. Ind. Med. 6:2, 1971, pp. 6 - 11.

4.2.16 f m b e l i a r i b e s

1. Bezeichnung der Arzneimittelpflanze

Botanische Bezeichnung: *Embelia ribes* Burm. f.
 Familie: Myrsinaceae
 Sanskrit: Vidanga

2. Bestandteile

2,5 - 3,1 % Embelin (2,5-Dihydroxy-3-undecyl-p-Benzochinon), Embelinsäure, Vilangin, Querzit (1 %), 5,2 % Fettanteile, Christembin (ein Alkaloid), ein Resinoid, Tannine und eine geringe Menge an ätherischen Ölen (1 -8, 21).

Sarin und Ray (1961) entwickelten eine einfache Methode, um den Gehalt an Embelin in *Embelia ribes* zu quantifizieren: Die Intensität der Farbreaktion zwischen Emetin und Embelin ist direkt proportional zum Gehalt an Embelin (9).

Ursprünglich wurde angenommen, daß Embelin der einzige Bestandteil der Beeren ist; dies widerlegten aber Rao und Venkateswaralu (1961), die Vilangin als Bestandteil identifizierten, das zwei Einheiten Embelin, durch eine CH₂-Kette verbunden, enthält (10). Durch Massenspektrometrieanalyse wurde Embelin als eine untrennbare Mischung aus 3 Komponenten beschrieben, eine mit C₉-Seitenkette (Homoembelin), eine mit C₁₁-Kette (Embelin) und eine mit C₁₃-Kette (Rapanon) (11).

3. Darreichungsformen

Dekokt der jungen Blätter mit Ingwer bei Entzündungen des Mund- und Rachenraums.

Das Pulver aus den Beeren mit Honig als Anthelmintikum, ebenso soll das Dekokt der Beeren verwendet werden, das außerdem bei fieberigen Erkrankungen und Hautkrankheiten empfohlen wird.

Der Samen als Anthelmintikum mit Milch oder Honig verabreicht, ein Aufguß aus Wurzeln bei Husten oder Diarrhöe. Die Beeren zur Salbe verarbeitet bei Ringelflechte und anderen Hautkrankheiten.

Weitere Verabreichungsformen sind eine Beerensalbe mit Butter hergestellt bei Kopfschmerzen, die Wurzelrinde in Reisschleimsuppe verkocht bei Brustkrankheiten, der Saft der jungen Blätter als Diuretikum und laxans.

4. Dosierungen

1 Teelöffel des Dekoktes 2 mal täglich.
5 - 10 mg des Beerenpulvers mit 50 ml Honig.

5. Wirkungen

Folgende Wirkungen werden in der ayurvedischen Medizin beschrieben: adstringierend, stimulierend, als Tonikum, karminativ, diuretisch, laxativ, kühlend.

Tierexperimentelle und klinische Charakteristika:

anthelmintisch gegen *Taenia canina*, *Paraphistum carvi*, antibakteriell gegen *S. aureus* und *E. coli*, kontrazeptiv, antiinflammatorisch, analgetisch, hypotensiv und beruhigend.

6. Anwendungsgebiete:

Fiebrige Erkrankungen, Hautkrankheiten, Husten, Diarrhöe, Askariasis, Skorpionstiche und Schlangenbisse.

7. Nebenwirkungen:

Werden nicht beschrieben.

8. Kontraindikationen:

Werden nicht beschrieben.

9. Wechselwirkungen

Werden nicht beschrieben.

10. Versuche und klinische Erfahrungsberichte:

a) In-vitro-Versuche:

George und Pandalai (1949) untersuchten in vitro die antibakterielle Aktivität des wässerigen Extraktes der Frucht und stellten eine Wirkung gegen *S. aureus* und *E. coli* fest (12). Guru und Mishra (1965) untersuchten in einer Vorstudie zu ihrer später beschriebenen klinischen Studie die Wirkung eines wässerigen und alkoholischen Extraktes der *Embelia*-Früchte und stellten im Vergleich zu Santonin und Entacyl deutlich höhere vermizidale Effekte bei Erdwürmern fest (13). Garg und Mehta (1958) stellten bei in vitro Studien fest, daß *E. ribes* eine anthelmintische Eigenschaft gegen *Bunostomum trigonocephalum* und *Haemonchus similis* besitzt (19).

b) Tierversuche:

Jappa und Sawhney (1975) untersuchten in einem breitangelegten Wirkungsscreening verschiedene pharmakologische Aspekte von Embelinderivaten, die u. a. aus *E. ribes* gewonnen worden waren. Als Ergebnis zeigte sich, daß Embelin und seine Bi-Salze analgetische, beruhigende, antiinflammatorische, antipyretische und hypotensive Aktivität besitzt, wohingegen die Mono- und Dimino-Abkömmlinge diese nicht aufwiesen. Unter den Bi-Salzen zeigte das Isobutylamin einen maximalen analgetischen Effekt. Die jeweiligen untersuchten Effekte hielten im Durchschnitt bei einer Dosis von 5 - 10 mg/kg Körpergewicht, intraperitoneal, 4 - 6 Stunden an (14).

Arora et al. (1971) untersuchten an 100 weiblichen Albinoratten, Gewicht zwischen 130 - 160 g und 4 - 6 Monate alt, die kontrazeptiven Eigenschaften von "Maswin"-Tabletten, die aus einem wässrigen Extrakt von *E. ribes*-Beeren gewonnen werden, sowie die Eigenschaften des wässrigen Extraktes selbst. Die Studie wies darauf hin, daß der wässrige Extrakt von *E. ribes*-Beeren Antifertilitätsaktivität besitzt. Es verhinderte die Implantation in nahezu 100 % der Fälle bei Tieren, die eine Dosis von 100 mg/kg erhielten. Der Extrakt in Form der "Maswin"-Tabletten wies einen ähnlich hohen Grad an Effektivität auf, wobei aber eine höhere Dosierung erforderlich war. Die Beobachtungen zeigten, daß dieser Effekt auf einer Anti-Östrogen-Aktivität von *E. ribes* beruht, das als Antagonist von Östrogen im Uterus die Implantation verhindert. Die Studien über akute oder subakute Toxizität verliefen ohne irgendeinen Nachweis, wobei verschiedene Parameter untersucht wurden. Arora weist im Zusammenhang mit dieser Studie auf eine persönliche Mitteilung von Jhaveri (1970) und Shah (1971) hin, die dem Autor von einer klinischen Studie über die kontrazeptiven Eigenschaften von "Maswin"-Tabletten in zwei "allopathischen" Kliniken in Bombay berichten. Im Verlauf dieser Studie wurden an 56 Frauen im Alter von 25 - 42 Jahren 588 Monatszyklen untersucht. Die angewandte Dosis war 400 mg/Tag, beginnend am 5. Tag der Menstruation bis zum 14. Tag. Dabei wurde keine einzige Schwangerschaft festgestellt und auch keinerlei Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Zwischenblutungen, Gewichtszunahme, Spannungsgefühle der Brust sowie Kopfschmerzen. Die Probanden gaben Wohlbefinden an, und es gelang, Regelmäßigkeit der Menstruation zu erzielen (15).

c) Klinische Studien:

Guru und Mishra (1965) führten eine Studie mit 19 an Ascariasis erkrankten Kindern durch. Die Kinder hatten alle die gleiche Symptomatik und die Eier von *Ascaris lumbricoides*, dem Spulwurm, im Stuhl. Die Patienten erhielten Vidanga-Fruchtpulver (Sanskritbezeichnung für *E. ribes*) in Form von 0,5 g Tabletten. Die Gesamtdosis schwankte zwischen 3 und 4,5 g pro Tag und Patienten, aufgeteilt in 3 mal tägl. 2 - 3 Tabletten, 7 Tage lang. Die bei der konventionellen Therapie notwendige Vorbehandlung mit Purgativa war überflüssig. In 80 % der Fälle war der Stuhl nach der Behandlung frei von Ascarideneiern und die Patienten waren und blieben symptomfrei. Es wurden keinerlei Nebenwirkungen während oder nach der Behandlung festgestellt (13).

Murty und Krishna berichten über ihre Erfahrungen mit *E. ribes* folgendes: Die Droge ist bei den Hindu-Ärzten bekannt als Wurmmittel. Doch seine Verwendung als Hustenmittel ist im allgemeinen wenig bekannt. Der Aufguß und das Dekokt haben keine klinische Bedeutung. Es findet bei Bronchiektasien, tropischer Eosinophilie, chronischer Bronchitis und Bronchialasthma Verwendung. Sisanal (Hinduzubereitung von *E. ribes*) stellt den Autoren zufolge eine nützliche Erweiterung des ärztlichen Therapieinstrumentariums dar (16).

Wirkung	Begründung	Literatur
Anthelmintisch gegen Taennia canina, Para- phistum carvi, Ascaris lumbricoides, Bunostomum trigonocephalum, Naemonchus similis	In vitro Versuch	2, 3, 13, 17, 19
adstringierend	Erfahrungsbericht	18, 21
stimulierend	Erfahrungsbericht	17
Tonikum	Erfahrungsbericht	1, 20, 21
Karminativum	Erfahrungsbericht	1, 20, 21
Diuretikum	Erfahrungsbericht	17
Laxativum	Erfahrungsbericht	17, 21
kontrazeptiv	Tierversuch, klin. Studie	15
antiinflammatorisch	Tierversuch	14
analgetisch	Tierversuch	14
hypotensiv	Tierversuch	14
Tranquillizer	Tierversuch	14
antibakteriell gegen S. aureus und E. coli	In vitro Versuch	1, 12
antibakteriell	Erfahrungsbericht	21

Anwendung bei:

Fiebrige Erkrankungen, Erkrankungen des Brust- raumes	Erfahrungsbericht	1
Hautkrankheiten	Erfahrungsbericht	1, 20
Husten, Asthma, chron. Bronchitis, Diarrhöe	Klinische Studie	16, 17
Skorpionstiche und Schlangenbisse	Erfahrungsbericht	1, 20
Askariasis s. o.	Klinische Studie	13

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. CHOPRA, R. N. et al.: Glossary of Indian Medicinal Plants, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi, 1956, pp. 106 - 107.
2. CHOPRA, R. N. et al.: Supplement to Glossary of Indian Medicinal Plants, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi
3. HOPPE: Drogenkunde, De Gruyter Verlag, Berlin, 1975, S. 827
4. U. S. D., 1441, zitiert in Medicinal Plants of East and Southeast Asia, MIT Press, London 1980.
5. KRISHNA and VARMA, Indian For.Bull. N.S. No. 102, 1941.
6. FIESER & CHAMBERLAIN, J. Amer. chem. Soc. 1948, 70, 71.
7. KAUL et al., J. Indian Chem. Soc., 1929, 6, 577.
8. MAYER & COOK, 103, zitiert in Medicinal Plants of East and Southeast, MIT Press, London, 1980.
9. SARIN, J. P. S. and RAY, G. K., 1961, Estimation of Embelin from *Embelia ribes* Burm. Indian J. Pharm 23,330
10. RAO, Ch. B. and VENKATESWARLU, V., 1961, J. Org. Chem. 26, 4529.
11. KHURANA, S. K. et al., 1972. Mass spectral analysis of pigments of *E. ribes* and *Connarus monocarpus* Linn. Curr. Sci. 41, 331.
12. GEORGE & PANDALAI, Indian J. Med. Res., 1949, 37, 169.
13. GURU, L. V. and MISHRA, D. N., 1965. Effect of *Embelia ribes* in Patients infested by *Ascarides*, Certain clinical studies. The Antiseptic, Vol. 62, No. 4, 273 ff.
14. IHAPPA, R. K., SAWHNEA, R. S. and AIAL, C. K., 1975. Preparation of Pharmacodynamic Compounds Based on Embelin. Ind. J. Pharm., 1976, 38, 1.
15. ARORA, R. B. et al., 1971. Antifertility Activity of *Embelia ribes*. J. Res. Ind. Med. 6, 2, 1 - 5.
16. MURTY, G. and KRISHNA, 1960. Clinical trials with *Embelia ribes*. Current Med. Practice 4 (3), 413. 1960.

17. NADKARNI, 1954 in: Medicinal Plants of India, Vol. I., 374 ff. Indian Council of Medical Research, New Delhi 1976.
18. The Wealth of India, pp. 167 - 168, Central Council for Scientific and Industrial Research, New Delhi, 1976.
19. GARG, L. C. and METHA, R. K. In vitro studies on anthelmintic activity of *E. ribes*. Jour. Vet. and Animal Husbandry Res. r (1): 28 - 31, 1958.
20. DASTUR, J. F., Medicinal Plants in India and Pakistan, p. 79, D. B. Taraporevala Sons & Co. Pvt. Bombay, 1962.
21. HAGERS Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd IV. S. 772 (1979).
22. PRAKASH, B. O.: Antifertility Investigations on Embelin - an Oral Contraceptive of Plant Origin. Part I - Biological Properties. Planta medica, 1981, Vol. 4, pp. 259-266.

4.2.17 Terminalia chebula Retz.

1. Bezeichnung der Arzneimittelpflanze

Deutsch:	Almend
Hindi:	Harad
Sanskrit:	Haritaki
Botanische Bezeichnung:	Terminalia chebula Retz.
Familie:	Combretaceae

2. Bestandteile

In den Früchten sind ca. 20 - 45 % Gerbstoffe, hauptsächlich Chebulag-, Chebulinsäure (früher Eutanin) und 0,85 % Corilagin $C_{27}H_{22}O_{18}$, Fp. 204 - 205 °C, enthalten; daneben in wechselnden Mengen Chebulsäure $C_{14}H_{12}O_{11}$, 3,6-Digalloylglucose, Hexaoxydiphin, die spontan Ellagsäure liefert, Gallussäure und beta-Glucogallin. Außerdem etwa 8,5 % Zucker, 1,25 % freie Aminosäuren (darunter viel Prolin, Argenin und Asparagin) und 5 % Säuren (etwa 2,2 % Shikinisäure, 1,5 % Chinasäure, etwa 0,1 % einer phosphorilierten Shikinisäure und geringe Mengen Di-hydroshikinisäure). Ferner Luteosäure $C_{14}H_{18}O_9$, Fp. 338 - 342 °C, ein grünliches Oleoresin, manchmal Myroballanin genannt und bis ca. 40 % fettes Öl. Dazu einen Gehalt von 92 mg/100 g an Vitamin C und 0,208 % Pektin. Außerdem ein gelbes Tannin Terchewin, $C_{41}H_{30}O_{26}$. Das abführende Prinzip, das von Gaind und Saini (10) früher isoliert wurde, ist nach denselben Autoren Sennosid A. In den Samen 34,3 % eines halbtrockenen Öles mit 78,8 % ungesättigten Fettsäuren wie Öl- und Linolsäure und 12,8 % gesättigten Fettsäuren wie Cabryl-, Laurin-, Palmetin- und Myristinsäure.

Auch in den übrigen Pflanzenteilen ist Tannin enthalten, allerdings in geringerer Konzentration als in den Früchten (2, 3, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 16).

3. Darreichungsformen

intern: pulverisierte Frucht mit Milch oder heißem Wasser (6, 7)
oder als Rauchware (Pfeife) (8)
Sud der Frucht (1, 13)
Fruchtmarm mit Salz oder Honig (1)
Rinde (1)
Blüten (3)

extern: pulverisierte Frucht (1, 2, 13)
Sud der Frucht (8)
Fruchtmarm (8)
Paste aus der Frucht und Öl (1, 8)

4. Dosierungen

Von der pulverisierten Frucht wird täglich 1 - 3 x je 1 Teelöffel voll empfohlen (6, 7).

Pro Tag soll das Mark von 2 - 3 Früchten oder der Sud von 6 Früchten eingenommen werden (1).

5. Wirkungen

In der ayurvedischen Medizin werden den Früchten folgende Wirkungen zugeschrieben:

laxierend, adstringierend, tonisierend, desobstruierend, expektorierend, magenstärkend, umstimmend, antiseptisch, antipyretisch, blutstillend, antidyenterisch, anti-diarrhoisch und antibiliös (1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 13, 15, 16).

Die Rinde soll kardial stimulierende und diuretische Eigenschaften aufweisen (1, 2, 8).

Der alkoholische Extrakt der Früchte zeigte in mehreren in vitro Untersuchungen antibakterielle, antivirale und antifungale Aktivität (4, 8, 9, 14).

Der Kaltwasserauszug der Früchte war, allerdings in geringerem Maße, ebenfalls antibakteriell wirksam (12).

Im Tierversuch wurde eine papaverinartige spasmolytische Aktivität des aus den Früchten isolierten Chebulins festgestellt (8).

Methanol-Extrakte der Rinde hatten Wirkungen auf den Blutdruck sowie auf das Intestinum des Kaninchens und auf den Uterus des Meerschweinchens (8).

Die alkoholischen Extrakte der Früchte und der Rinde zeigten im Tierversuch hypoglykämische Wirkung, die der Rinde zusätzlich zentralnervöse Effekte (4).

Mehrere Tierversuche bestätigen die laxierenden Eigenschaften der Terminalia chebula (8, 13, 15).

6. Anwendungen

Die innere Anwendung verschiedener, aus den Früchten der T. chebula gewonnenen Heilmittel erfolgt in der indischen Volksmedizin bei folgenden Erkrankungen:

Darmerkrankungen wie Diarrhoe, Dysenterie, Darmgrippe, Erbrechen, "Hartleibigkeit", Flatulenz, Wurmerkrankungen und Obstipation, Hauterkrankungen, u. a. Hämorrhoiden, ferner Ascites, Splenomegalie, Hepatomegalie, Harnwegserkrankungen, Asthma, Diabetes, Fieber und Singultus (1, 5, 6, 8, 14, 15, 16).

Am häufigsten wird T. chebula als Laxans verwendet (1, 5, 7, 8, 13, 16). Auch bei abdominalen und glandulären Tumoren sowie bei Ösophagus- und Lungentumoren wird die Frucht der T. chebula angewandt (11).

Die Blüten sollen bei Dysenterie eingenommen werden (3).

Die externe Applikation der Frucht wird vor allem bei Hauterkrankungen empfohlen: chronische Geschwüre und Wunden, Pilzinfektionen, Leukorrhöe, Pyorrhöe, Hämorrhoiden, Verbrennungen und Narben (1, 2, 8, 12, 14, 16). Außerdem werden Fruchtzubereitungen als Zahnpasta verwendet und sollen bei Karies, Stomatitis, Ulcerationen des Zahnfleisches und Halsentzündungen wirken (1, 2, 8). Auch bei verschiedenen Augenkrankungen, vor allem Konjunktivitis, aber auch bei verminderter Sehleistung, wird die Frucht extern angewandt (5, 8).

7. Nebenwirkungen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Nebenwirkungen.

8. Kontraindikationen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Kontraindikationen.

9. Wechselwirkungen

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über Wechselwirkungen.

10. Versuche und klinische Erfahrungsberichte:

a) In-vitro-Versuche:

Laut DHAR et al. war der Extrakt der Frucht gegen das Ranikhet-disease-Virus wirksam. (4).

VERMA et al. fanden eine deutliche Wirkung der aus *T. chebula* isolierten Chebulinsäure und Ianninsäure gegen das Kartoffelvirus X. Die Inhibition des Virus durch Chebulinsäure betrug bei einer Konzentration von 600 ppm 45,4 %, bei 1200 ppm 63,4 % und bei 2000 ppm 91,4 %. Die Inhibition durch Ianninsäure betrug bei einer Konzentration von 600 ppm 34,2 %, bei 1200 ppm 63,4 % und bei 2000 ppm 99,3 % (9).

INAMDAR et al. wiesen einen inhibitorischen Effekt des alkoholischen Extrakts der Frucht auf eine Reihe von Bakterien und Pilzen nach. Die stärkste Wirkung zeigte der 80%ige alkoholische Extrakt, der mit Salzsäure behandelt worden war. In der Konzentration von jeweils 2 % im Agarmedium war er gegen *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* et var. *albus*, *Salmonella typhosa*, *Salmonella paratyphi* und *Salmonella schottmülleri* sowie gegen *Aspergillus niger*, *Epidermophyton floccosum* und *Trichophyton rubrum* und *Trichophyton gypseum* wirksam (14).

Über antibakterielle und antifungale Wirksamkeit der alkoholischen Extrakte der Frucht berichten auch andere Autoren (8).

GODBOLE et al. berichten über die - allerdings geringe - inhibitorische Aktivität des Kaltwasserauszuges der Frucht gegen *E. coli* und *Staph. aureus*, nachdem der ursprüngliche pH des Extrakts von 3,4 auf 7,0 angehoben worden war. Der Kaltwasserauszug wurde durch zehnstündiges Einweichen von 25 g der pulverisierten Frucht in 100 ml destilliertem Wasser und anschließendes Filtern hergestellt (12).

b) Tierversuche:

Alkoholische Extrakte, peroral appliziert, aus Frucht und Rinde riefen bei Albino-Ratten hypoglykämische Reaktionen hervor. Eine Senkung des Blutdruckes um 30 % oder mehr wurde hierbei als signifikant angesehen und erreicht.

Darüberhinaus zeigten sich bei Mäusen beiderlei Geschlechts während der ersten beiden Stunden nach Applikation des Extrakts der Rinde allgemeine zentralnervöse Reaktionen. Die maximale tolerierte Dosis (MTD) betrug bei parenteraler Anwendung für den Fruchtextrakt 100 mg/kg, für den Rindenextrakt 25 mg/kg (4).

Im Tierversuch wurde eine papaverinartige spasmolytische Aktivität des aus den Früchten isolierten Chebulins festgestellt (8).

Methanol-Extrakte der Rinde hatten Wirkungen auf den Blutdruck sowie auf das Intestinum des Kaninchens und auf den Uterus des Meerschweinchens (8).

Die purgative Aktivität der *T. chebula* konnte durch einen Versuch an Mäusen auf das Vorhandensein eines anthrachinonartigen Agens und auf eine irritierend wirkende Fettsäure zurückgeführt werden. Dabei zeigte sich eine deutlich gesteigerte Magen-Darm-Motilität bei den Versuchstieren (15).

Andere Tierversuche belegen eine laxierende Wirkung durch ein dem Sennosid A ähnliches oder mit ihm identisches Glycosid (8, 13).

c) Klinische Erfahrungsberichte:

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über klinische Studien.

Wirkung	Begründung	Literatur
laxierend	Erfahrungsbericht Tierversuch	1, 2, 3, 5, 7, 8, 10 8, 13, 15
adstringierend	Erfahrungsbericht	1, 2, 3, 5, 8
tonisierend	Erfahrungsbericht	1, 2, 3, 5, 8
desobstruierend	Erfahrungsbericht	3
expektorierend	Erfahrungsbericht	3
magenstärkend	Erfahrungsbericht	1, 2, 3, 8
umstimmend	Erfahrungsbericht	1, 2, 3, 5, 8
blutstillend	Erfahrungsbericht	3
antiseptisch	Erfahrungsbericht	5
antipyretisch	Erfahrungsbericht	5
antidysenterisch	Erfahrungsbericht	3
antidiarrhoisch	Erfahrungsbericht	3
antibiliös	Erfahrungsbericht	3
kardial stimulierend	Erfahrungsbericht	1, 2, 8
diuretisch	Erfahrungsbericht	1, 2, 8
antibakteriell	in vitro Versuch	8, 12, 14
antiviral	in vitro Versuch	4, 9
antifungal	in vitro Versuch	8, 14
spasmolytisch	Tierversuch	8
hypolygkämisch	Tierversuch	4
zentralnervös	Tierversuch	4

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. DASTUR, J. F.: Medicinal Plants of India and Pakistan, Taraporevala Sons & Co., Bombay 1962, pp. 162 - 163.
2. CHOPRA, R. N.: Glossary of Indian Medicinal Plants, C.S.J.R. New Delhi, 1956, p. 242.
3. PERRY, L. M.: Medicinal Plants of East and Southeast Asia, MIT Press, London 1980, p. 81.
4. DHAR, M. L. et al.: Screening of Indian Plants for Biological Activity, Part I, Indian J. Exp. Biol., Vol. 6, p. 232-245, 1968.
5. KURUP, R. N.: Hand book of Medicinal Plants, Central Council for Research and Ayurveda and Siddha (CCRAS), New Delhi, 1979, p. 41.
6. DASH, V. B.: Ayurvedic treatment for common disease, Delhi Diary, 1974, p. 26.
7. ibid. p. 45
8. Council for Scientific and Industrial Research: The Wealth of India, New Delhi, 1976, V.X., pp. 171-172.
9. VERMA, V. S. et al.: Effect of Tannins from Terminalia chebula Retz. on the infectivity of potato virus X, Acta. Microbiol. Polon. Ser. B., 1970, Vol. 2(19), pp. 127 - 132.
10. GAIND, K. N. et al.: Identification of purgative principles of Terminalia chebula Retz, Indian J. Pharm. Vol. 30, No. 10, 1968, p. 233 - 234.
11. HARTWELL: Plants used against cancer, Lloydia 31/71, p. 121, 1968.
12. GODBOLE, S. H. et al.: Antibacterial property of some plants, Indian J. Pharm., Vol. 22, No. 2, 1960, p. 39.
13. PATEL, R. P. et al.: Purgative activity of Terminalia chebula, Indian J. Pharm., Vol. 21(5), 1959, pp. 131-133.
14. INADNAR, M. C. et al.: Antibacterial and antifungal activity of Terminalia chebula Retz., Indian Pharm., Vol. 21(12), 1959, pp. 333 - 335.

15. MIGLANI, B. D. et al.: Purgative action of an oil obtained from *Terminalia chebula*, Indian J. Med. Res., Vol. 59(2), 1971, pp. 281 - 283.
16. HAGERS Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Springer Verlag, Band VI c, S. 37-40, Berlin-Heidelberg-New York 1967.

4.2.18 F u m a r i a o f f i c i n a l i s L i n n .

1. Bezeichnung der Arzneimittelpflanze

Deutsch:	Echter Erdrauch
Englisch:	Fumatory
Botanische Bezeichnung:	<i>Fumaria officinalis</i> Linn.
Familie:	Fumariaceae, resp. Papaveraceae (Mohngewächse)

2. Bestandteile der Arzneimittelpflanze

Die Pflanze enthält 0,13 % des Alkaloids Fumarin (Syn.: Protopin, $C_{20}H_{19}O_5N$, Schmelzpunkt 207 - 209 °C), zahlreiche weitere Alkaloide, darunter Cryptocavin, Auroten-sin, Scoulerin, Stylopin, Corydalin, Bulbocapnin, Sinac-tin, Fumarophycin, Spiroisochinolin, Fumaricin, Fumarilin und Fumaritin, daneben Fumarsäure (Syn.: Paramaleinsäure), Harz, Pentatriacontan (0,5 %), Bitterstoffe, Schleim, Cholin und Flavonoide (1, 2, 3, 5, 8, 10).

3. Darreichungsformen

Die *F. officinalis* wird nur intern verwendet, entweder in Pflanzenpräparaten wie Tinctura fumariae, Frischpflanzenverreibung "Teep" (50 % Pflanzensubstanz), Tee oder in Fertigpräparaten. Das bekannteste Fertigpräparat ist Oddibil R. Ein Dragée enthält 250 mg eines wäßrigen Auszuges der Pflanze (2, 4, 6, 10).

4. Dosierungen

Von der Tinctura fumariae wird mehrmals täglich die Ein-nahme eines Teelöffels voll empfohlen (2, 6).

Die Dosierung der Frischpflanzenverreibung "Teep" be-trägt 3 x täglich 1 Teelöffel voll (4).

Die Dosierung des Fertigpräparats Oddibil R wird vom Hersteller wie folgt angegeben:

3 x tgl. 1 - 2 Drg. vor den Mahlzeiten,
bei nächtlichen Beschwerden 1 Dragée vor dem Schlafen-gehen,
bei starken Schmerzzuständen 4 - 6 Dragées auf einmal
(3, 4, 11).

5. Wirkungen

Diuretisch und laxierend, somit "blutreinigend"; außer-dem magenstärkend (1, 2, 4).

Tierversuche und klinische Studien zeigen einen amphocholeretischen Effekt; Gallensekretionsreduktion bei Hypercholerese, Stimulation bei Hypocholerese (7, 8, 9, 10, 11, 12).

Beim Menschen tritt eine Relaxierung des Sphincter Oddi auf (2, 7).

Über das Alkaloid Fumarin, das mit Protopin identisch ist, berichtet Madaus, daß es - zur Reihe der Opiumalkaloide gehörend - auf das Herz und das Gefäßnervensystem wirkt. Die Hemmungsapparate im Herzen werden schon bei mäßigen, der Herzmuskel bei höheren Gaben gelähmt. Die peripheren Gefäßnerven behalten ihre Erregbarkeit. Auf den Darm wirkt es stets lähmend. Anästhesierender Effekt bei äußerlicher und subkutaner Anwendung. Bei steigender Dosierung an Kaltblütern zunächst zentralnarkotisch wirksam wie Morphin, dann Erregbarkeitssteigerung, curareartige Lähmung der motorischen Nervenenden, schließlich Lähmung der Muskulatur und auch des Herzens; bei Warmblütern Blutdrucksteigerung, später Senkung durch Schädigung des Vasomotorenzentrums und des Herzens, schließlich Tod an Atemlähmung (4).

6. Anwendungsgebiete

Cholecystitis, Cholangitis und Cholelithiasis, ferner bei Magenschwäche, chron. Obstipation, Flatulenz, Hydrops, Ascites, Hautkrankheiten (chronisches Ekzem, Exantheme und Skrofulose), "Blutreinigungsmittel" (2, 4, 5, 6).

Spastisch-hypertone und -hyperkinetische Gallenwegsdyskinesien, hypertone Stauungsgallenblase, Dyscholie (insb. Hypercholie, Postcholecystektomiesyndrom, biliäre Diarrhöe, unregelmäßiger Gallenfluß und biliäre Migräne) (10).

7. Versuche und klinische Erfahrungsberichte

a) in vitro Versuche

In der vorliegenden Literatur finden sich keine Berichte über in vitro Versuche.

b) Tierversuche

BOURCARD et al. berichten über Versuche mit 150 Ratten, denen zur Kontrolle des Gallenflusses eine Gallenfistel angelegt worden war. Oddibil R alleine rief keinen choleretischen Effekt hervor. Die Autoren konnten jedoch eine steigernde Wirkung des Fumaria-Extrakts auf die durch 5 mg/kg und 10 mg/kg Natriumdehydrocholat hervorgerufene Cholerese feststellen. Wurden 25 mg/kg oder 50 mg/kg Natriumdehydrocholat zusammen mit Oddibil R verabreicht, so zeigte sich

eine antagonistische Wirkung der beiden Substanzen. Der choleretische Effekt von Oddibil R war geringer als bei den mit Natriumdehydrocholat behandelten Kontrolltieren. Sowohl der agonistische Effekt bei niedrig dosiertem Natriumdehydrocholat als auch der antagonistische Effekt bei hoher Dosierung desselben waren um so deutlicher, je höher die Oddibil-Dosis lag (25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg) (11).

Andere Autoren bestätigen den normativen Effekt von Oddibil R auf den Gallenfluß durch den Nachweis amphocholeretischer Eigenschaften (7).

Bei cholecystektomierten Hunden konnte zusätzlich eine spasmolytische Wirkung von Oddibil R auf den Spincter Oddi und auf das Gallengangssystem beobachtet werden (7).

Die toxische Dosis von Oddibil R betrug bei intraperitonealer Applikation an Mäusen 1,12 g (7).

c) Klinische Erfahrungsberichte

Der im Tierversuch mehrfach belegte amphocholeretische Effekt des Fumaria-Extraktes Oddibil R konnte, ebenso wie die spasmolytische Wirkung am Spincter Oddi, durch eine Reihe von klinischen Studien auch für den Menschen bestätigt werden (7, 8, 9, 13).

HUNOLD et al. verwendeten zwischen 1972 und 1974 bei 85 Patienten im Alter zwischen 19 und 87 Jahren mit Hepato-, Cholezysto- und Cholangiopathien Oddibil R in der Dosierung 3 x 1 oder 3 x 2 Drg./tgl. Die durchschnittliche Dauer der Applikation betrug 26 Tage. 71 der 85 Patienten wurden unter Behandlung mit Oddibil R beschwerdefrei. Von den 14 nicht gebesserten Patienten mußten 9 einer chirurgischen Versorgung zugeführt werden. Auch laborchemisch und klinisch (Entfieberung, Abklingen von Pruritus, Ikterus und Hepatomegalie, Normalisierung von Stuhl- und Urinfarbe) trat eine Normalisierung ein. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (7).

ZADOWSKY berichtet über eine klinische Studie mit 64 Patienten zwischen 24 und 80 Jahren, die an hyper- und hypotonen Dyskinesien der Gallenwege oder posthepatitischem Syndrom litten. Über durchschnittlich 21 Tage wurde 3 x tgl. 1 Dragée Oddibil R verabreicht. In 48 der 64 Fälle verzeichneten die Autoren guten, in 11 der 64 Fälle mäßigen Erfolg. Als guter Erfolg galt eine subjektive (Nachlassen der Oberbauchschmerzen, bessere Verträglichkeit von Speisen, Besserung des allgemeinen Wohlbefindens, Nachlassen von Meteorismus, Flatulenz und abdominellem Druckgefühl) und objektive (Gallenfluß, Leberfunktionen, Häufigkeit und Qualität des Stuhles) Besserung des Zustandes. Als mäßiger Erfolg wurden Verläufe eingestuft, in denen sich nicht alle subjektiven und objektiven Kriterien positiv veränderten. In 5 der 64 Fälle trat keine Besserung ein.

Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet, die Verträglichkeit als ausgezeichnet beurteilt (9).

1979 führten ZACHAREWITZ et al. eine offene und eine Doppelblindstudie mit Oddibil R durch. Im offenen Versuch trat bei 33 der 45 Patienten im Alter zwischen 28 und 59 Jahren ein deutlicher Therapieerfolg ein. Die Patienten litten an hyper- und hypotonen Dyskinesien der Gallenwege, Postcholezystektomiesyndrom, chronischer Cholezystitis und Cholangitis. Die Dosierung betrug 4 x 1 Drg. täglich, in Einzelfällen wurden bis zu 2000 mg täglich verabreicht. Der Behandlungserfolg trat nach 7 - 8 Tagen ein. Besonders gute Ergebnisse wurden in den Fällen mit Dyskinesie erzielt. Hier besserten sich die Befunde bei 22 der 27 Patienten deutlich und bei 2 Patienten mäßig. Nur bei 3 Patienten blieb ein Therapieerfolg aus. Bei den übrigen Gallenwegserkrankungen war in 11 der 18 Fälle ein guter und in 3 der 18 Fälle ein mäßiger Erfolg zu verzeichnen. In 4 Fällen wurde keine Besserung erzielt.

Im Doppelblindversuch wurde, wie im offenen Versuch, in 70 % der Fälle eine deutliche Besserung erzielt. Die Wirkung des Fumaria-Extraktes im Vergleich zu einem Placebo (250 mg Lactose) konnte eindeutig belegt werden. Die Untersuchung erfolgte an zwei Gruppen à 15 Patienten im Alter zwischen 26 und 57 Jahren; die Behandlungsdauer betrug 4 Wochen.

In beiden Versuchsreihen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet (13).

WIDMANN berichtet über eine Allgemeinpraxis-Studie an 29 Patienten im Alter von 31 - 88 Jahren, die an Gallenwegsdyskinesien und Postcholezystektomiesyndrom litten. Über 3 Wochen wurden 3 x tgl. je 2 Dragées eingenommen. Die Erfolgsbeurteilung erfolgte anhand subjektiver (Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Koliken, Druckschmerz, Inappetenz) und objektiver (Leberparameter wie GOT, GPT, gamma-GT) Kriterien. In der Mehrzahl der Fälle trat eine deutliche Besserung ein, nur in 10 - 20 % der Fälle blieb das Beschwerdebild unverändert. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet, die Verträglichkeit des Präparates war gut (8).

BOURJAI beobachtete bei 15 von 19 im Gesichtsbereich röntgenbestrahlten Patienten eine Besserung der auf Sklerosierung der Speicheldrüsen beruhenden Xerostomie (12). Eine speichelfördernde Wirkung hatte auch JUILLET bei Patienten mit Mundtrockenheit als Nebenerscheinung einer Neuroleptikatherapie beschrieben (14).

8. Nebenwirkungen

Bisher sind keine Nebenwirkungen bekannt (2, 3, 6, 10).

Auch während verschiedener klinischer Studien konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden (7, 9, 12), selbst nicht bei Dosen bis 2000 mg/die (13).

9. Kontraindikationen

Werden nicht beschrieben.

9. Wechselwirkungen

In den bisherigen Studien sind keine Wechselwirkungen beobachtet worden (7, 8, 9, 2, 13).

Wirkung	Begründung	Literatur
diuretisch	Erfahrungsbericht	1, 2, 6
laxierend	Erfahrungsbericht	1, 2, 6
magenstärkend	Erfahrungsbericht	5
amphocholeretisch	Tierversuche klinische Studien	7, 11 7, 8, 9, 13
Relaxation des Spincter Oddi	Tierversuche klinische Studien	2, 7 7
Förderung des Speichel- flusses	klinische Studie	12, 14

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. CHOPRA, R. N. et al.: Glossary of Indian Medicinal Plants, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi, 1956, p. 122
2. BRAUN, H.: Arzneipflanzen-Lexikon, Fischer Verlag, Stuttgart 1979, S. 101 - 102
3. WEISS, R. F.: Lehrbuch der Phytotherapie, 4. Auflage, Hippokrates Verlag, Stuttgart 1980, S. 109 - 110.
4. MADAUS, G.: Lehrbuch der biologischen Heilmittel, Bd. II, Georg Olms Verlag, Hildesheim 1976, S. 1391 - 1396.
5. HOPPE: Drogenkunde, De Gruyter Verlag, Berlin 1975, S. 516.
6. BRAUN, H.: Die aktuelle Heilpflanze: *Fumaria officinalis*, 2. Ther., 13/3, 1075, S. 174 - 175
7. HUNOLD, W.: Klinische Erfahrungen mit dem Amphocholoretikum Oddibil R, Zeitschrift für Allgemeinmedizin, Der Landarzt, 51. Jg., Heft 5/1975, S. 237 - 241.
8. WIDMANN, D.: Erfahrungen mit Oddibil R in der Praxis, Erfahrungsheilkunde, Acta medica empirica, Bd. 29, Heft 6, Juni 1980, S. 509 - 511.
9. ZADOWSKY, L.: Klinische Erfahrungen mit dem Amphocholoretikum Oddibil R, Wiener Med. Wochenschrift, 124. Jg., Nr. 46/1974, S. 677 - 680.
10. MERCKLE KG, Blaubeuren: Oddibil R bei Gallenwegserkrankungen, Firmenprospekt.
11. BOURCARD, M. et al.: Synergie ou antagonisme d'action du nébulisé de fumeterre vis-à-vis du dehydrocholate de sodium, Ann. Pharm. Fr. Publ., 24, 1966, Nr. 11, pp. 681 - 685.
12. BOURJAT, P.: Xérostomies par radio thérapie; Essais de traitement par le Nebulisé de *Fumaria officinalis*, Gaz. Med. Fr., 81/12, 1974, pp. 1549 - 1552.
13. ZACHAREWICZ, M. et al.: *Fumaria*-Nebulisé in der Behandlung von Gallenwegserkrankungen, Wien. med. Wochenschr. 129 (8), 1979, S. 221 - 224.
14. JUILLET, P.: Etude de l'action du nébulisé de fumeterre dans les bouches sèches et les constipations chez les malades traités par médicaments psychotropes, Gazette méd. France, 1970, Nr. 17, p. 3848.

4.3 Experimentelle Untersuchungen

4.3.1 Schutzwirkungen gegen leberschädigende Stoffe (Tetrachlorkohlenstoff (CCl₄), Extrakt aus *Ficus bengalensis*, Thioacetamid, Allylalkohol, Äthanol, Paracetamol)

Aus Versuchen mit Mäusen von Sheth et al. (1960, 1968) geht hervor, daß die protektive Behandlung mit Liv. 52 die durch CCl₄ ausgelöste zentrale lobuläre Nekrose der Leber in ihrer Ausdehnung nicht beeinflusste. Im peripheren Teil der Lobuli wurde aber die Entleerung von Glykogen verhindert und die Albuminsynthese gesteigert.

Die Untersuchungen von Patel und Sadre (1963) an Ratten lassen die Vermutung zu, daß Liv. 52 therapeutisch gegen die Ausbildung der lobulären Nekrose wirksam sein kann. Die Senkung der Bromsulphthaleinretention in der Leber derselben Tier-species um etwa 50 % zeigt eindeutig, daß die Sekretionsfunktion der Leber durch Liv. 52 verbessert wird.

Der Vergleich der histopathologischen Veränderungen in der Leber von Mäusen, die mit einem wässrigen lebertoxischen Extrakt aus *Ficus bengalensis* oder zusätzlich mit Liv. 52 behandelt wurden, ist nicht für alle Variablen eindeutig ausgefallen. Wenngleich ein Einfluß auf die Verfettung der Leber durch CCl₄ oder eine vollständige Veränderung der Gewebsschädigung aus dieser Versuchsreihe nicht sicher abzuleiten ist, so ergibt sich jedoch eine Abnahme der Häufigkeit für die Stauung um 50 %. Ein günstiger Einfluß auf die fokale Nekrose und periphere Infiltration ist somit wahrscheinlich.

Liv. 52 reduziert die Mortalität von Ratten bei Langzeitvergiftung mit CCl₄ über 12 Wochen von 80 % auf 30 %, während das Gewicht und das Volumen der Leber unbeeinflusst blieben (Karandikar et al., 1963). Die Autoren fanden, daß die Gabe von Liv. 52 zur Beseitigung der Stauung und zu einer Abnahme der Verfettung, Nekrose, Bindegewebsverdickung und Lobulierung der Leber führte. Die Beobachtung von Stauung, Verfettung und Nekrose an der Kaninchenleber zeigte einen gleich starken Effekt.

Joglekar et al. (1963) fanden in einer Kurzzeitstudie an männlichen mit CCl₄ vergifteten Mäusen nach 72 Stunden ebenso wie Karandikar et al. eine Abnahme der Mortalität von 80 % auf 30 %, wenn Liv. 52 gegeben wurde. Ebenfalls wurde eine Senkung der Mortalität weiblicher Mäuse von 90 % auf 30% nach 21 Tagen gefunden, was ebenfalls mit der Langzeitstudie von Karandikar et al. (1963) übereinstimmt.

Während die histologische Prüfung der Leberveränderungen in der Kurzstudie (72 Stunden) keine Schutzwirkung von Liv. 52 gegen CCl₄ (Joglekar et al., 1963) zeigt, fallen jedoch die überraschend positiven Wirkungen von Liv. 52 in der Langzeitstudie (21 Tage) auf. Sie betreffen vor allem die Nekrose, die Zell-Infiltration, die Regeneration und die Lobulierung.

Der Anstieg der Bromsulphthalein-Retention verringerte sich in den Versuchen von Quazi (1965) mit Ratten durch Behandlung von CCl₄-Vergiftung mit Liv. 52 um etwa 50 %. Die Aktivität von SGOT und SGPT stieg sowohl bei Vorbehandlung als auch durch Nachbehandlung mit Liv. 52 um maximal 50 % weniger an als bei den Tieren, die nur CCl₄ erhielten (Quazi, 1965).

Sowohl die prophylaktische als auch die kurative Gabe von Liv. 52 führte bei Ratten (Joglekar und Leevy, 1972) annähernd zu einer Normalisierung der durch CCl₄ um 50 % gesenkten Eliminationsgeschwindigkeit für Indocyaningrün. Quantitativ ähnliche Wirkungen von Liv. 52 wurden auch beobachtet, wenn die Tiere mit Thioacetamid oder Allylalkohol vergiftet waren. Die von denselben Autoren mit Liv. 52 gefundene Erhöhung der Mitoserate von Leberzellen und des ³H-Thymidin-Einbaus in Hepatozyten war am stärksten, wenn eine Vergiftung mit CCl₄ vorlag; sie war wesentlich geringer in der Thioacetamid- und Allylalkohol-Gruppe. Der kurative Effekt des Präparates war größer als der prophylaktische.

Singh et al. (1978) behandelten Mäuse 48 Stunden nach der Vergiftung mit CCl₄ durch Liv. 52. Eine Normalisierung von Lebergewicht und Lebervolumen wurde erreicht. Die diffuse Nekrose und die hydropische Degeneration der Rattenleber sind eindeutig zurückgegangen. Auch die Regenerationsfähigkeit des Lebergewebes wurde verbessert. Die absolute Abnahme der durch CCl₄ hervorgerufenen Mortalität von 50 % auf 0 % bzw. von 60 % auf 10 % innerhalb von 48 Stunden gleicht genau der von Joglekar et al. (1963) angegebenen Mortalitätsabnahme von 80 % auf 30 % innerhalb von 72 Stunden.

Saxena und Garg (1979) untersuchten den Einfluß von Liv. 52 auf die durch Hexobarbital (125 mg/kg i.p.) induzierte Schlafzeit von Ratten. Eine ähnliche Untersuchung mit Pentobarbital wurde von Joglekar et al. (1977) durchgeführt. In beiden Fällen verringerte sich die Schlafzeit nach Vorbehandlung mit Liv. 52. Es ist daher anzunehmen, daß in Liv. 52 ein oder mehrere Stoffe vorhanden sind, welche die Biotransformation und/oder Elimination von Hexobarbitalmetaboliten bzw. Pentobarbitalmetaboliten beschleunigen.

Singh et al. (1978) stellten nach Vergiftung mit CCl_4 eine Zunahme der Hexobarbitalschlafzeit um das Fünffache fest, wenn von dem Barbiturat nach 30 Minuten 40 mg/kg i.p. injiziert wurden. Durch Gabe von Liv. 52 eine Stunde vor der Vergiftung wurde die Schlafzeit normalisiert. Das Präparat war in diesem Versuch den anderen Schutzstoffen einschließlich Ascorbinsäure überlegen. Eine wesentliche Beschleunigung mit der Metabolisierung von Hexobarbital 90 Minuten nach der Gabe von Liv. 52 kommt wohl nicht in Frage. Es ist vielmehr anzunehmen, daß CCl_4 entgiftet wird. Da die Entgiftung von CCl_4 wiederum über Enzyme läuft, die P-450 benötigen (Mitchell und Jollow, 1975) und die mikrosomale Enzymaktivität und hepatische Proteinsynthese schon in den ersten 60 Minuten nach Gabe von CCl_4 abnehmen (Swinyard, 1971), ist nicht auszuschließen, daß Liv. 52 das mikrosomale Enzymsystem vor CCl_4 schützt. In diesem Sinne ist auch die Tatsache zu beurteilen, daß der Proteingehalt der Rattenleber nach zweimaliger i.p. Injektion von CCl_4 in der Gruppe, die 11 Wochen lang mit Liv. 52 vorbehandelt worden war, höher war (Saxena und Garg, 1979). Die Aufhebung der CCl_4 -bedingten Abnahme von RNS und mikrosomalem Protein in der Rattenleber ist ein Beweis für die Schutzwirkung von Liv. 52 an den Mikrosomen (Subbarao und Gupta, 1978).

Die von Prasad (1980) durchgeführte elektronenmikroskopische Studie nach Alkoholapplikation an Ratten zeigt im elektronenmikroskopischen Bild eine Besserung der mit Liv. 52 behandelten Tiere. Da die Versuchsanordnung wie auch die Interpretation der Ergebnisse mit Unklarheit behaftet ist, kann hieraus kein Beweis, sondern nur ein Hinweis und Anregung für weitere Untersuchungen gegeben werden. Andere elektronenmikroskopische Ergebnisse an Leberzellen, die durch CCl_4 und Alkohol geschädigter Leber entnommen und in künstli-

chem Medium kultiviert wurden (Prasad, 1976; Prasad und Gupta, 1978), sprechen jedoch für die Ergebnisse aus der zuvor erwähnten und kritisch betrachteten Arbeit.

Subbarao (1975) berichtet, daß die Gabe von 5 ml 25%igem Äthanol über 45 Tage den Gehalt des Serums und der Leber an Cholesterin ansteigen und den Glycogengehalt der Leber abfallen ließ. Diese Veränderungen entfielen, wenn täglich gleichzeitig mit Äthanol per os 5 ml Liv. 52-Sirup verabreicht wurden. Offen bleibt, ob die Wirkung von Liv. 52 schon im Magen-Darm-Trakt oder erst in der Leber einsetzte.

Mujumdar und Kulkarni (1978) konnten an Ratten zeigen, daß die paracetamolbedingte Abnahme des Körpergewichtes und die Zunahme der Gewichte von Leber, Niere, Nebenniere durch Liv. 52 aufgehoben wurde. Das Ausmaß der durch Paracetamol in der Rattenleber ausgelösten zentralen lobulären Nekrose und der Gallenstauung wurde verringert.

4.3.2 Anabole Wirkung

Liv. 52 beschleunigte bei Ratten auch ohne vorherige Schädigung mit irgendeinem Gift die Zunahme des Körpergewichts. Diese Wirkung war dosisabhängig. In einer Arbeit aus den Laboratorien der Himalaya Drug Company mit Mäusen kam man zu qualitativ ähnlichen Ergebnissen.

Srinivasan und Balwani (1968) fanden in einer Langzeitstudie, die 9 Wochen dauerte, eine Steigerung der wöchentlichen Gewichtszunahme um 50 bis 100 % bei gleichzeitiger Erhöhung der Nahrungsaufnahme.

Kulkarni und Joglekar (1972) verglichen diesen anabolen Effekt von Liv. 52 mit den Anabolika Äthylöstrenol (Orabolin) und Nandrolon-phenyl-propionat (Nandrabolin) an Ratten, deren Stoffwechsel gleichzeitig mit Prednisolon katabolisiert wurde. Liv. 52 hob dabei ebenso wie die beiden genannten Hormone die Prednisolonwirkung auf.

Liv. 52 verbindet demnach anabole Eigenschaften, die von Kulkarni et al. (1971) sehr eindeutig durch Messung der Stickstoffbilanz belegt worden sind, mit dem Fehlen androgener Eigenschaften.

Der Gehalt der Rattenleber an Phospholipiden, Neutralfetten und Cholesterin wurde durch Liv. 52 nicht verändert, während der Einbau von ^{14}C -Acetat deutlich erniedrigt wurde (Saxena und Garg, 1980). Der Anteil der Triglyceride sank zugunsten des Cholesterinanteils. Die Fraktionen von Lysophosphatidylcholin und Sphingomyelin verringerten sich, während die Phosphatidylcholin-fraktion unverändert blieb und der Anteil des Phosphatidylserins und Phosphatidyläthanolamins zunahm. Liv. 52 senkte die Lipidperoxidation, die mit einem Anstieg des Gehalts an Tocopherol einherging. Aufgrund dieser Befunde ist nicht auszuschliessen, daß die Schutzwirkung von Liv. 52 in der Leber auch auf Veränderungen der Lipidverteilung in den Zellmembranen beruht.

Experimente an menschlichen Embryofibroblasten (Adelmann-Grill, 1983) führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Dosisabhängige Hemmung der Proliferation
2. Dosisabhängige Verminderung der Proteinmenge in Zellen und synthetisierter, abgelagerter und interzellulärer Matrix
3. Abnahme der DNA und dosisabhängige Verminderung der DNA-Synthese

4. Starke Freisetzung von Radioaktivität mit unverdünntem Liv. 52 im Medium
5. Fungizide Wirkung

Diese Befunde könnten auch eine Erklärung für den Rückgang der Leberfibrose im histologischen und elektronenmikroskopischen Bild geben, auf den weiter oben eingegangen wurde.

Das Wachstum des Hamstermelanoms wurde durch Liv. 52 nicht gehemmt (Birkmayer, 1982). Eine zytostatische Wirkung des Präparates ist daher unwahrscheinlich. Bestrahlungsversuche an Mäusen (Kummermehr, 1982) stützen diese Schlußfolgerung, da das Tumorstadium und die Knochenmarkschädigung nicht beeinträchtigt wurden.

4.3.3 Toxizitätsuntersuchungen von Liv. 52

Tierversuche zeigten, daß sich das Präparat durch eine sehr große therapeutische Breite auszeichnete: Bei oraler Verabreichung von 200 mg/kg zeigen sich bei Ratten keinerlei Vergiftungssymptome.

Auch die Untersuchungen über subakute Toxizität, chronische Toxizität, Embryotoxizität und Mutagenität belegen die Unbedenklichkeit des Präparates.

Diese experimentellen Untersuchungen können die Erfahrungen mit dem Präparat Liv. 52 bestätigen: Bei über 50 Millionen Packungseinheiten, die in den letzten 25 Jahren von diesem Präparat verkauft worden sind, wurde über keinerlei schädigende Einflüsse, Nebenwirkungen und unerwünschte Begleiterscheinungen berichtet. Auch in zahlreichen klinischen Untersuchungen konnte die toxikologische Unbedenklichkeit des Präparates bestätigt werden.

4.4 Klinische Untersuchungen

Einzelne klinische Untersuchungen und Erfahrungsberichte bei seltenen Indikationen werden in dieser Zusammenstellung nicht berücksichtigt. Hier werden klinische Untersuchungen und Ergebnisse dargestellt, die bei folgenden Erkrankungen durchgeführt worden sind:

1. Hepatitis
2. Leberzirrhose
3. Anorexie und Unterernährung

4.4.1 Hepatitis

Zu diesem Thema liegen 15 Arbeiten vor, in denen die Behandlung mit Liv. 52 verschiedenen anderen Therapien mit Pharmaka oder einer diätetischen Behandlung gegenübergestellt wird.

Tab. 1

Behandlung in den Kontrollgruppen

	<u>n</u>		<u>n</u>
Placebo	4	Kontrollperiode über Jahre ohne Liv. 52	1
Vit. B-Komplex Vit. C	5	Vit. B., Corticosteroid	1
Vit. C, Glucose i.v., Corticosteroid	1	Antibiotikum, Corti- costeroid	2
Liv. 52 + Corti- costeroid	1		

Die Ergebnisse von sieben Arbeiten wurden an Kindern, die der übrigen Arbeiten meistens an Erwachsenen, teilweise auch an Jugendlichen gewonnen. Für die Bewertung des therapeutischen Erfolgs wurden im wesentlichen folgende klinische Symptome und Zeichen berücksichtigt:

Tab. 2

Übelkeit	Bauchumfang
Erbrechen	Ascites
Appetitlosigkeit (Anorexie)	Ödeme
Abdominelle Schmerzen	Sklerenikterus
Lebervergrößerung	Hautikterus
Milzvergrößerung	Pruritus
Obstipation	

Die klinisch-chemischen Angaben beziehen sich auf eine Reihe von Variablen, die in Tab. 3 aufgezählt sind:

i Tab. 3

Gesamtbilirubin	Gesamteiweiß
Direktes Bilirubin	Albumin
Hämoglobin	Thymoltrübungs- reaktion
SGOT, SGPT	Zinksulfattrü- bungsreaktion
Alkal. Phosphatase	Prothrombinzeit
HBs-AG-Titer	

Zur Beurteilung der Therapie wurden ferner Änderungen des Körpergewichts, die Bromsulphthaleinretention und die histopathologischen Befunde von Leberpunktaten berücksichtigt.

Liv. 52 wurde den Kindern dreimal täglich in Tropfen oder als Sirup, den Erwachsenen und Jugendlichen in Tabletten (3 x 2 Tbl/die) verabreicht. Die Kinderdosis wurde auf das Alter abgestimmt und lag zwischen 3 x 10 Tr/die und 3 x 70 Tr/die bzw. bei 2 x 1 bis 3 x 1 Teelöffel/die.

Die pathologischen Symptome und Zeichen (Vergl. Tab. 2) gingen während der Behandlung mit Liv. 52 stets schneller zurück als in der Kontrollgruppe. Nach Bhandari et al. (1974) z. B. nahm die Übelkeit bis zum 5. Tag nach Behandlungsbeginn (Kontrolle: bis zum 19. Tag) ab; auch die Besserung des Appetits vollzog sich gleich schnell.

Desai et al. (1977) berichten, daß Fieber, Anorexie und Ikterus im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Woche früher verschwanden. In anderen Untersuchungen trat die Besserung durch Liv. 52 nicht wesentlich früher (etwa 2 Tage) als in der Vergleichsgruppe ein (Arora, 1969).

Die Angaben über den Einfluß von Liv. 52 auf das Körpergewicht sind nicht einheitlich. Während Bhandari et al. (1974) in der Versuchsgruppe bei 87,5 % eine wöchentliche Zunahme des Körpergewichts um 100 - 500 g und in der Kontrollgruppe keinen Gewichtsanstieg fanden, sahen Sama et al. (1976) gegenüber der Placebogruppe einen etwa halb so großen Gewichtsverlust ($1 \pm 0,8$ ($\pm$ SD) kg statt $2,4 \pm 0,9$ kg). Aus den Daten von Mukerjee et al. (1970) ist entgegen den Behauptungen der Autoren wegen des teilweise leider ungenügenden Gruppenumfangs keine eindeutige positive Wirkung von Liv. 52 auf das Körpergewicht abzuleiten. Patel et al. (1972) verglichen die Wirkung von Liv. 52 auf das Körpergewicht mit der von Antibiotika und Corticosteroiden. Sie sahen bei Gabe von Liv. 52 eine Gewichtszunahme um durchschnittlich 1,1 kg ($n = 9$ von 27), eine mittlere Abnahme um 1,6 kg ($n = 16$ von 27) und in zwei Fällen ein unverändertes Gewicht. In der Vergleichsgruppe sank das Körpergewicht dagegen im Durchschnitt um 4,1 kg ($n = 25$). Der große Unterschied zwischen den Gruppen ließe sich durch die katabole Wirkung von Corticosteroiden erklären.

Die Angaben von Mukerjee et al. (1970) zur Bromsulphthaleinretention unter Behandlung mit Liv. 52, Placebo oder mit einer Kombination aus Liv. 52 und Corticosteroiden über jeweils 6, 9 und 4 Wochen sprechen für eine Besserung der Leberfunktion allein durch Liv. 52. Eine Verstärkung dieser Wirkung durch Corticosteroide ist nicht erkennbar.

Die histopathologischen Befunde von Mukerjee et al. (1970) sind wegen der geringen Anzahl von Untersuchungen ($n = 2$ bis 4) in den einzelnen Gruppen für eine Beurteilung unzureichend. Den Beobachtungen von Sudhakar et al. (1975) hingegen ist zu entnehmen, daß sich das histopathologische Bild der Leber durch Liv. 52 und Liv. 52 plus Prednisolon (2 mg/kg) wesentlich schneller (innerhalb von 5 Wochen) normalisierte, als wenn nur ein Placebopräparat oder Prednisolon allein gegeben wurde. Liv. 52 und die Kombination von Liv. 52 mit Prednisolon wirkte sich gegenüber den eben genannten Vergleichsgruppen auch in bezug auf die beschleunigte Besserung der klinischen Symptomatik in gleicher Weise aus. Das Costicosteroid brachte somit keinen zusätzlichen Nutzen.

Die Normalisierung von Serumbilirubin, Thymoltrübungsreaktion, SGOT, SGPT und alkalischer Phosphatase wurde ebenfalls nur bei den Patienten beschleunigt, die Liv. 52 erhielten (Sudhakar Rao et al., 1975). Prednisolon hatte keine zusätzliche therapeutische Wirkung. Nach Mazumdar und Mazumdar (1974) hatte Liv. 52 einen eindeutigen günstigen Effekt auf folgende Variablen: Serumbilirubin, Zinksulfattrübungsreaktion, alkalische Phosphatase, SGPT und Prothrombinzeit. Die von den beiden Autoren vorgelegten Zahlen lassen diesen Schluß auch ohne mathematische Statistik zu.

Aus der Arbeit von Patel et al. (1972) geht hervor, daß die Besserung der Werte für Bilirubin, SGOT, SGPT, alkal. Phosphatase, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und Thymoltrübungsreaktion in der Liv. 52-Gruppe im Verlauf von 14 Tagen etwa doppelt so häufig auftrat wie in der mit Antibiotika und Corticosteroiden behandelten Gruppe. Dieser Befund legt im Zusammenhang mit den Ergebnissen von Rao et

al. (1975 s. weiter oben) den Schluß nahe, daß Liv. 52 unter bestimmten klinischen Voraussetzungen den ohnehin bei akuter Hepatitis umstrittenen Corticosteroiden überlegen war. Die Corticosteroide scheinen andererseits auf die klinisch-chemischen Variablen und das Lebergewebe keine negative Wirkung gehabt zu haben, da die Ergebnisse durch Liv. 52 und Liv. 52 plus Corticosteroid (Sudhakar et al., 1975) gleich waren.

Auch in den übrigen Arbeiten wird von einem positiven Effekt von Liv. 52 auf die klinisch-chemischen Variablen berichtet, der sich allgemein in einer beschleunigten Senkung oder Normalisierung der Werte äußerte. Eine Autorengruppe (Sama et al., 1976) macht die Einschränkung, daß durch Liv. 52 zwar eine beschleunigte Besserung der klinischen Symptome eintrat, daß aber der Rückgang der Enzymaktivität (SGOT, SGPT, alkal. Phosphatase) ebenso schnell war wie in der Kontrollgruppe, die mit Placebo behandelt wurde.

In fünf Fällen mit chronisch persistierender Hepatitis (Kelkar und Mahajan, 1978) wurde die Wirkung von Liv. 52 untersucht, nachdem bei denselben Patienten eine zweijährige Kontrollperiode vorausgegangen war (intraindividuelle Kontrolle). Während der HBs-AG-Titer unbeeinflusst blieb, zeigte sich nach etwa zwei Monaten in vier von fünf Fällen eine Normalisierung der SGOT-Aktivität und in drei von fünf Fällen eine Normalisierung der SGPT-Aktivität. Demnach besteht die Möglichkeit, daß Liv. 52 auch bei chronischer Hepatitis therapeutisch wirksam sein kann.

In den Arbeiten finden sich keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen) von Liv. 52. Verschiedentlich wird auch ausdrücklich festgestellt, daß keine unerwünschten Wirkungen auftraten.

4.4.2 Leberzirrhose

Zu diesem Thema liegen fünfzehn Arbeiten vor. Elf von ihnen enthalten auch Beobachtungen an Kontrollgruppen, die in den restlichen Arbeiten fehlen.

Die Behandlung in den Kontrollgruppen umfaßte einmal ein Placebopräparat, in fünf Fällen eine häufig nicht näher erläuterte Standarddiät, in drei Fällen ein Diuretikum, z. B. Merselyl, in zwei Fällen Vitamine, z. B. Vitamin B-Komplex, und einmal ein Corticosteroid.

In sechs Publikationen wird über Ergebnisse berichtet, die mit Kindern gewonnen wurden.

Für die Bewertung des therapeutischen Erfolgs wurden im wesentlichen folgende klinische Symptome und Zeichen ausgewählt:

Tab. 4

Übelkeit	Ikterus
Erbrechen	Fieber
Appetitlosigkeit (Anorexie)	Bauchumfang
Flatulenz	Ascites
Lebervergrößerung	Ödeme
Milzvergrößerung	Bauchvenenstauung
Hodenatrophie	Epigastrische Beschwerden
Gynäkomastie	Obstipation/ Diarrhoe

Die klinisch-chemischen Variablen sind weitgehend mit den schon in Tab. 3 aufgezählten Variablen identisch. Hinzu kommt noch die Bestimmung von Fett im Stuhl. Als besondere diagnostische Maßnahme sind die Leberszintigraphie mit ^{131}I , histopathologische Untersuchungen von Leberpunktaten und die Bromsulftthaleinretention zu erwähnen.

Erwachsene erhielten maximal etwa 3×2 Tbl Liv. 52/die, Kinder je nach Alter bis zu 4×2 Teel. des flüssigen Präparates pro die.

Mukerjee und Dasgupta (1971) untersuchten die Wirkung von Liv. 52 auf die Leberfunktion und verglichen sie mit der Placebowirkung. Je drei Gruppen erhielten während 3, 6 und 9 Monaten jeweils 3×2 Tbl. Liv. 52 bzw. Placebo. In dieser auch statistisch untermauerten Studie nahmen die Aktivität der SGOT und SGPT sowie die Konzentration des Serumbilirubins signifikant ab; der Gehalt an Serumalbumin nahm signifikant zu. Der Abfall der Enzymaktivität betrug im Mittel etwa 30 U/ml, der Anstieg des Albumins etwa 1 g/100 ml. Die Abnahme der Bilirubinkonzentration bewegte sich zwischen 0,5 mg/100 ml und etwa 8 mg/100 ml in 9 Monaten. In der Placebogruppe wurde keine Besserung festgestellt.

Eine Zunahme des Albumingehalts und/bzw. Gesamteiweißes im Serum wurde von Mehrotra und Iandan (1973), Sharma und Mehta (1975), Patney et al. (1973), Sheth et al. (1970) und Singh et al. (1979) gefunden. In diesem Zusammenhang sei auf die pharmakologisch-toxikologischen Ergebnisse von Liv. 52 verwiesen; die dort erörterten experimentellen Ergebnisse machen die Änderungen im Eiweiß- und insbesondere im Albumingehalt verständlich.

Singh et al. (1979) verglichen die Wirkung von Liv. 52 mit der einer Kombination von Vit. B-Komplex, Corticosteroiden und Diuretika an je 40 Patienten. Die Untersuchungsergebnisse vor sowie 2, 4 und 6 Monate nach Behandlungsbeginn zeigen, daß Liv. 52 der kombinierten Therapie in bezug auf die klinisch-chemischen Variablen überlegen war. Venöse Stauung, Leber- und Milzvergrößerung, Hodenatrophie und Gynäkomastie blieben dagegen in beiden Gruppen unverändert, und das Fieber sank im gleichen Ausmaß.

Allgemein wird von einer häufigeren und schnelleren Besserung der klinischen Symptomatik berichtet. In diesem Sinne ist auch die Gegenüberstellung der Zahlen für die Merkmale "geheilt", "leicht bis deutlich gebessert", "keine Besserung" und "verstorben" durch Vyas (1961) zu beurteilen.

Bemerkenswert ist der Befund, daß das Fortschreiten der für indische Verhältnisse typischen Kinderzirrhose bei Behandlung mit Liv. 52 um etwa 50 % verringert wurde (Sharma und Mehta, 1975).

Insbesondere die Arbeiten von Mukerjee und Dasgupta (1971) sowie von Singh et al. (1979) lassen erkennen, daß die Wirkung von Liv. 52 mit zunehmender Behandlungsdauer stärker wurde. Dies kann nicht überraschen, wenn man das Ausmaß des degenerativen Parenchymverlusts im Auge behält.

Einige Autoren berichten auch über günstige Veränderungen im histopathologischen Bild von Leberpunktionen nach Therapie mit Liv. 52. Vyas (1963) sah weniger fibrotische Veränderungen, weniger Nekrosen und zelluläre Infiltration. Prasad (1971) spricht von einer Regeneration der Leberzellen und der Leberstruktur.

Nach Singh et al. (1979) fanden sich Zeichen der Regeneration oder keine Veränderungen. Sheth et al. (1970) stellten wie Vyas (1963) eine Abnahme der Fibrose, aber keine vollständige Normalisierung des mikroskopischen Bildes fest. Die Befunde werden mehrfach mit Photographien dokumentiert.

Die Arbeiten ohne Kontrollgruppe liefern gewiß keinen Beweis für die Wirksamkeit von Liv. 52 bei Leberzirrhosen. Der darin dargestellte klinische Verlauf ließe sich aber durch die Wirkungen, die in den Arbeiten mit Kontrollgruppe aufgezeigt wurden, erklären.

Hinweise auf unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen) von Liv. 52 sind nicht zu finden. In mehreren Arbeiten wird sogar ausdrücklich darauf hingewiesen, daß keine unerwünschten Wirkungen auftraten.

4.4.3 Anorexie und Unterernährung

Zu diesem Thema liegen 15 Arbeiten mit Kontrollgruppen und 6 Arbeiten ohne Kontrollgruppen vor. Die Behandlung in den Kontrollgruppen bestand in einer Diät, der Gabe eines Placebopräparats oder eines antiparasitären Präparats. Die Patienten gehörten verschiedenen Altersstufen an; in der Mehrzahl waren es Kinder.

Die Bewertung des therapeutischen Erfolgs stützte sich auf folgende klinischen Symptome und Zeichen:

Tab. 5

Allgemeines Befinden	Extremitätenödeme
Appetit	Reizbarkeit
Hautbeschaffenheit	Stuhlkonsistenz

Die klinisch-chemischen Variablen der Tab. 6 wurden in die Bewertung einbezogen.

Tab. 6

Hämoglobin	Calcium
Gesamteiweiß	Harnstoff-N
Albumin	Kreatinin
Globulin	SGPT
Immunglobuline	Bilirubin
Phosphor	

Weitere Untersuchungen betrafen die Radiojodaufnahme in die Schilddrüse und die Xyloseresorption. Ein wesentliches therapeutisches Kriterium war die Änderung des Körpergewichts.

Liv. 52 führte stets zu Appetitsteigerung. Sie begann schon nach 8 Tagen und betraf nach 6 Monate dauernder Behandlung von Anorexie 63,3 % von 263 Kindern gegenüber 22,7 % von 137 Kindern in der Placebogruppe (Athavale, 1966). In einer Doppelblindstudie stuften Dabral et al. (1976) den Appetit nach 10 Tage langer Behandlung mit Liv. 52 und einem Placebopräparat bei nur 16 % bzw. 85 % als schlecht und bei 48 % bzw. 0 % als gut ein. "Schlecht" bedeutete, daß nach 8 Tagen keine Besserung eintrat, "Gut", daß eine Besserung schon nach 4 Tagen einsetzte. Die Autoren der beiden Arbeiten stellen übereinstimmend fest, daß der Appetit nachließ, wenn Liv. 52 abgesetzt wurde. Bai et al. (1970) sahen in der Placebogruppe keine Änderung des Appetits. Ihre Feststellung "the anorexia remained unaffected" erscheint allerdings nicht ganz glaubhaft, da sie für 100 Kinder gelten soll und einen Placeboeffekt völlig ausschließt; ein absoluter Nulleffekt wäre zumindest sehr fraglich. In der Liv. 52-Gruppe wurde der Appetit bei 12 % als schlecht und bei 55 % als fast normal eingestuft. Die Bewertungen durch Bai et al. und Dabral et al. stimmen auch gut mit den Angaben von Saxena (1971) und Sinha et al. (1972) überein.

Bei 23 von 25 Kindern, deren Appetit trotz proteinreicher Kost und der Gabe von Eisen und Vitaminen über 14 Tage nicht zunahm, zeigte sich nach zusätzlicher Behandlung mit Liv. 52 ein gesteigerter Appetit (Mukherji, 1969).

Bei unterernährten Kindern war durch Gabe von Liv. 52 neben einer proteinreichen Kost ein zusätzlicher Ge-

wichtsanstieg zu verzeichnen (Reddy et al. 1976). Khetarpal et al. (1972) sahen in der Liv. 52-Gruppe nach 6 Wochen bei 70 % und in der Kontrollgruppe bei 60 % einen Anstieg des Körpergewichts. Er betrug jeweils 27 % bzw. 16 %.

Andere Arbeiten enthalten nicht ausreichend quantifizierte Angaben über eine Gewichtszunahme, um daraus eindeutige Schlüsse ziehen zu können.

Die Studie von Aslam und Aslam (1979), die mit vier gesunden Versuchspersonen durchgeführt wurde, macht es wahrscheinlich, daß das Körpergewicht unter Behandlung mit Liv. 52 auch beim Gesunden zunehmen kann. Die erhöhte Bilanz für Calcium, Phosphor und Stickstoff erinnert an die Wirkung anaboler Steroide. Eine anabole Wirkung ist auch aufgrund der Untersuchungen von Tirumala et al. (1973) anzunehmen. Liv. 52 und Orabolin bewirkten innerhalb von 40 Tagen einen etwa 30%-igen Anstieg des Körpergewichts. Wegen der ungenügenden Versuchsplanung fehlte leider eine echte Kontrollgruppe. An einen positiven Einfluß auf die Stickstoffbilanz ist auch aufgrund der beschleunigten Normalisierung des Harnstickstoffs nach Verbrennungen zu denken (Sinha et al. 1972). Sie fand sich nach einer Woche bei 63 % von 30 Patienten, wenn Liv. 52 gegeben wurde, und nur bei 25 % von 20 Patienten der Kontrollgruppe. Dieser Befund ist jedoch nicht als Beweis für anabole Wirkungen anzusehen, da unter anderem über die Schweregrade der Verbrennungen und die Nierenbeteiligung keine Auskunft gegeben wird.

Die tierexperimentellen Ergebnisse (s. pharmakologisch-toxikologische Daten) weisen ebenfalls auf eine anabole Wirkung des Präparates hin.

Ein Einfluß auf die Immunglobuline ist aufgrund der Arbeit von Phadke et al. (1978) nicht anzunehmen.

Gajaraj und Munuswamy (1972) setzten Liv. 52 auch während Radiotherapie mit Cobalt 60 und zytostatischer Behandlung mit Cyclophosphamid und Mitomycin C bei malignen Erkrankungen ein. Danach wurden mit Liv. 52 folgende Variablen wesentlich günstiger beeinflußt als in der Kontrollgruppe: Appetit, Wohlbefinden, Körpergewicht, Hämoglobin, die Zahl der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, Gesamteiweiß und Harnsäure im Serum. Kulkarni (1978) berichtet über einen durch Liv. 52 ausgelösten deutlich häufigeren Rückgang von Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, "Strahlenkater" und Temperatur im Vergleich zu der gleich großen Kontrollgruppe ($n = 40$); hinzu kamen gesteigertes Wohlbefinden und eine starke Zunahme von Körpergewicht, Hb-Gehalt und Leukozytenzahl.

Wenn man die durch die Verschiedenartigkeit der Tumoren bedingte Inhomogenität der Gruppen außer acht läßt, ist ein Vergleich für die Behandlung mit Mitomycin und Mitomycin plus Liv. 52 möglich. Eine absolute Zunahme oder Konstanz der Werte findet sich beim Hb-Gehalt, der Leukozytenzahl und dem Körpergewicht nur im Zusammenhang mit Liv. 52. Die Mittelwerte der Änderungen von Körpergewicht, Hb-Gehalt, Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl in beiden Gruppen weichen teilweise stark voneinander ab. Da der Stichprobenumfang der Vergleichsgruppe (Mitomycin = MMC) aber nur halb so groß ($n = 3$ bzw. 4) wie in der Versuchsgruppe (Mitomycin plus Liv. 52) war, ist unter Berücksichtigung des großen Streuungsbereiches der Daten keine eindeutige Schlußfolgerung möglich. Die Unterschiede zeigen zumindest die Möglichkeit einer statistisch überprüfbaren positiven Wirkung von Liv. 52 an. Aus der Arbeit von Munuswamy und Gajaraj ergibt sich auch, daß die Wirkung des Präparates bei ungenügender Dosierung ausbleiben kann. Höhere Dosen der Zytostatika wurden mit Liv. 52 besser vertragen.

Die Beiträge ohne Kontrollgruppe sind sicherlich nicht geeignet, eine anabole Wirkung von Liv. 52 zu beweisen. Der in ihnen dargestellte klinische Verlauf ließe sich aber durch die Wirkungen, die in den Arbeiten mit Kontrollgruppen aufgezeigt wurden, erklären.

Beweise für unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen) von Liv. 52 liegen nicht vor. In mehreren Arbeiten wird sogar ausdrücklich erwähnt, daß keine unerwünschten Wirkungen auftraten.

4.5 Beurteilung der Ergebnisse

Die Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen zeigen, daß Liv. 52 einen günstigen therapeutischen Effekt auf gewisse klinische und laborchemische Krankheitszeichen definierter Lebererkrankungen hat.

Außerdem führt Liv. 52 nachweislich zur Abnahme und Zunahme der Werte verschiedener Variablen, die als Indikatoren für Lebererkrankungen anerkannt sind. Dazu gehören:

- SGOT
- SGPT
- Bilirubin im Serum,
- Prothrombin,
- alkalische Phosphatase,
- Thymol- und Zinksulfattrübungsreaktion,
- Albumin im Serum.

Unerwünschte Wirkungen wurden in keinem Fall gesehen.

Pharmakokinetische Studien gibt es leider nicht. Dies ist aufgrund der Beschaffenheit des Präparates (Vielpflanzenpräparat) auch nicht möglich. Hingegen können Rückschlüsse auf Wirkungsmechanismen aus den zahlreichen tierexperimentellen Ergebnissen gezogen werden.

II Experimentelle Befunde

Ziel der im folgenden beschriebenen Experimente war es, Ratten unter verschiedenen Dosierungsschemata mit Alkohol zu belasten, um einerseits Veränderungen der Leberzellkern-DNA-Synthese, des Leberzellvolumens und der Serumenzymaktivitäten von GOT und GPT zu messen und andererseits einen möglichen Einfluß von Liv. 52 auf diese Variablen zu untersuchen.

In der Literatur sind kaum tierexperimentelle Untersuchungen beschrieben, die den Einfluß von Alkohol auf die Leberenzyme SGOT und SGPT untersuchen; darüberhinaus wurden im allgemeinen sehr hohe Dosierungen von Alkohol gewählt, um zu faßbaren biochemischen und morphologischen Schädigungen zu gelangen. Diese Dosierungen sind allerdings mit der Situation beim Menschen kaum vergleichbar, ganz abgesehen von der Problematik der Übertragbarkeit oder Vergleichbarkeit tierexperimenteller Leberschädigung auf die klinischen Verhältnisse (Eisenburg, 1979).

Dennoch erschien es interessant, die Wirkungen geringerer Gaben von Alkohol auf die geschilderten Variablen zu untersuchen, um nachprüfen zu können, ob es bereits bei niedrigeren Dosierungen zu unterschiedlichen Werten der gewählten Variablen kommt.

Die Versuche gliederten sich in drei Teile:

1. Prüfung von Liv. 52 in vivo auf Beeinflussung von:

- Leberzellkern-DNA-Synthese
- Leberzell-Volumina
- Serum-Enzymaktivitäten (GOT, GPT)

2. und in vitro (Zellkultur) auf Beeinflussung von:

- Serum-Enzymaktivitäten (GOT, GPT)

3. sowie histologische Begutachtung der Leberschnitte

Material:

Liv. 52 flüssig (ohne Zucker), 6-³H-Thymidin, Äthanol abs., p.o. appliziert, weibliche SPF-Wistar-Ratten (202 - 226 g), primäre Hepatozyten-Kulturen.

1. Versuchsprinzip:

Über einen Zeitraum von genau 56 Tagen wurden 12 Gruppen à 3 Ratten mit einem Startgewicht von 95 - 105 g unter folgenden Bedingungen gehalten:

Gruppe I	56 Tage Wasser ad libitum
II	56 Tage Liv. 52 (4 ml/kg b.w.)
III	56 Tage Liv. 52 (0,4 ml/kg b.w.)
IV a	55 Tage Liv. 52 (4 ml/kg b.w.); am 55. Tag Äthanol abs. (9 ml/kg b.w.)
IV b	28 Tage Liv. 52 (4 ml/kg b.w.); 28 Tage Äthanol abs. (5 ml/kg b.w.)
V	28 Tage Liv. 52 (0,4 ml/kg b.w.); 28 Tage Liv. 52 (0,4 ml/kg b.w.) + Äthanol abs. (5 ml/kg b.w.)
VI	28 Tage Liv. 52 (4 ml/kg b.w.); 28 Tage Liv. 52 (4 ml/kg b.w.) + Äthanol abs. (5 ml/kg b.w.)
VII a	28 Tage Äthanol abs. (5 ml/kg b.w.); 28 Tage Liv. 52 (0,4 ml/kg b.w.)
VII b	28 Tage Äthanol abs. (5 ml/kg b.w.); 28 Tage Liv. 52 (4 ml/kg b.w.)
VIII a	28 Tage Äthanol abs. (5 ml/kg b.w.); 28 Tage Liv. 52 (0,4 ml/kg b.w.) + Äthanol abs. (5 ml/kg b.w.)
VIII b	28 Tage Äthanol abs. (5 ml/kg b.w.); 28 Tage Liv. 52 (4 ml/kg b.w.) + Äthanol abs. (5 ml/kg b.w.)
IX	56 Tage Äthanol abs. (5 ml/kg b.w.)

Bei sämtlichen Gruppen bekamen die Tiere Futter (Altromin 1324) ad libitum. Das Tag/Nacht-Verhältnis betrug 12:12 Stunden.

2. Versuchsmethoden:

2.1 Messung der Enzymaktivitäten (GOT, GPT) in vivo:

Die Ratten wurden unter leichter Äthernarkose durch Punktion an der Bifurcatio aortae entblutet.

Das Vollblut wurde 10 min zentrifugiert ($4000 \times g$) und danach das Serum abpipettiert.

Zur GOT- und GPT-Bestimmung wurden von der Fa. Merck/Darmstadt die jeweiligen Merck-1-Tests verwendet. Aufgrund der optischen Extinktionsabnahme/min bei 365 nm ergab sich die Enzymaktivität, ausgedrückt in U/l.

2.2 Leberperfusion, Hepatozytenisolierung und Volumenmessung:

Die Präparation von isolierten Hepatozyten wurde modifiziert nach der Methode von Seglen (Seglen, 1979) durchgeführt. Dazu erfolgte zunächst eine Leberperfusion mit Collagenase-haltigem Puffer. Als Perfusionsapparatur wurde ein Gerät mit Pumpe und Schlauchoxigenator verwendet. Die Perfusion wurde nach 30 min beendet und die Hepatozyten zart aus den Zwischenräumen des Vasculärgewebes gestreift. Die so erhaltene Leberzell-Suspension wurde anschließend einige Male zentrifugiert und auf eine Konzentration von 4×10^5 Zellen/ml gebracht. Je 1 ml dieser Zellsuspension wurde in Petrischalen pipettiert und jeweils 100 µl fötales Kälberserum hinzugefügt. Die Inkubation erfolgte bei 37 °C in einem Inkubator unter Sauerstoffatmosphäre (5 % CO₂). Nach 4 Std. wurde das Medium abgesaugt und erneuert (frei von fötalem Kälberserum).

Zur Volumenmessung wurde die Hepatozyten-Suspension in die Zählkammer eines Metricells (einem im Max-Planck-Institut für Biochemie/Martinsried entwickelten Gerät nach dem Prinzip des Coulter-Counter) pipettiert und die Volumenverteilung nach Speicherung im Computer mittels eines Schreibers ausgedruckt.

Nach der Messung wurde die Hepatozyten-Suspension mit Glutaraldehyd fixiert.

2.3 Leberzellkern-DNA-Synthese:

Je eine Ratte von jeder Gruppe bekam um 8.00 a.m. 50 μCi ^3H -Thymidin i.p. injiziert und wurde 1 h später getötet. Die Leber wurde entfernt, nachdem ein kleines Stück von jedem Leberlappen für die Histologie entnommen und fixiert wurde, und bei -20°C aufbewahrt.

Nach Isolierung der Leberzellkerne wurde die DNA der Zellkerne nach Widnell und Tata (Widnell und Tata, 1964) extrahiert. Mit einem Teil der Lösung wurde die DNA-Konzentration nach Burton (Burton, 1956) bestimmt, der andere Teil wurde zur Radioaktivitätsmessung verwendet. Die spezifische Aktivität wurde in dpm/ μg DNA ausgedrückt.

2.4 Fixierung der Leberproben:

a) Glutaraldehyd-Fixierung:

Leberproben für 2 h in Cacodylat-Puffer: Glutaraldehyd wie 1:10 bei 4°C . Danach Aufbewahrung der Leberproben in Cacodylat-Puffer.

b) "Paraplast"-Fixierung:

Für mindestens 12 h Leberproben in Fixierlösung bestehend aus:

- 4 Teile 96 % Äthanol
- 2 Teile Formalin
- 1 Teil Eisessig
- 3 Teile Aqua bidest.

Danach 6 - 12 h in 70 % Äthanol
 12 h in 90 % Äthanol
 und 2 x 12 h in absolutem Äthanol
 abschließend in Methylbenzoat.

2.5 Messung der Enzymaktivitäten (GOT, GPI) in vitro:

Nach dem unter 2. beschriebenen Wechsel des Mediums verbleiben die Petrischalen für weitere 18 h im Inkubator. Anschließend wurde das Medium jeweils abgesaugt und nach der in 1. beschriebenen Methode die GOT- und GPI-Aktivitäten des Mediums bestimmt.

3. Ergebnisse:

=====

Die folgende Tabelle 3.1. zeigt die Mittelwerte sowie den 95 % Vertrauensbereich der GOT/GPI-Werte in vivo und in vitro. Die Graphiken 1 bis 4 zeigen diese Variablen für alle Gruppen in jeweils einem Übersichtsbild. folgende Ergebnisse sind erkennbar:

1. Die ausschließliche Gabe von Äthanol führt zu einer Erhöhung der GOT/GPI-Werte in vivo wie in vitro (Gruppe IX) gegenüber der Kontrolle (I) sowie den nur mit unterschiedlichen Dosen von Liv. 52 behandelten Tieren (Gruppe II und III).
2. Der Anstieg der GOT/GPI-Werte in vivo und in vitro durch eine einmalige hohe Äthanoldosis läßt sich durch vorherige Gabe von Liv. 52 nicht beeinflussen (Gruppe IV a); unbeeinflußt bleiben auch die GOT/ GPI-Werte unter allen Versuchsbedingungen bei der Gabe von Äthanol über 28 Tage im Anschluß an eine 28tägige Vorbehandlung mit Liv. 52 gegenüber den Kontrollgruppen (Gruppe IV b).
3. Die gleichzeitige Gabe von Liv. 52 in einer Dosierung von 0,4 ml/kg und Äthanol (Gruppe V) führt z. T. zu einem verminderten Anstieg der GOT/GPI-Werte in vitro wie in vivo gegenüber der Gruppe IV a (einmalige hohe Äthanoldosis) und IV b (Äthanolapplikation über 28 Tage im Anschluß an eine vorherige Liv. 52-Gabe über den gleichen Zeitraum). Diese Verminderung ist dosisabhängig, wie der Vergleich der Gruppen V und VI zeigt und läßt sich bei den GPI/GOT-Werten in vivo wie in vitro nachweisen.
4. Die sich an eine 28tägige Äthanolapplikation anschließende Liv. 52-Gabe führt zu einer Verminderung der GOT/GPI-Werte in vivo wie in vitro z. T. auf Kontrollniveau (Gruppe VII a + b).
5. Die Gabe von Liv. 52 im Anschluß an eine Äthanolapplikation und im weiteren Verlauf in Kombination mit Äthanol führt zu einer Verminderung der GOT/GPI-Werte in vivo sowie in vitro auf Kontrollniveau (Gruppe VIII a) Diese Wirkung ist wiederum dosisabhängig, wie der Vergleich der Gruppen VIII a und b zeigt.
 Dieser Befund kann als das wichtigste Ergebnis dieser Versuchsreihe gewertet werden, da er eine dosisabhängige Schutzwirkung von Liv. 52 gegenüber gleichzeitiger Gabe von Äthanol zeigt.

3.1 GOT- und GPT-Aktivitäten in vivo und in vitro

Tabelle der Mittelwerte (aus N=3 Beob.) und 95% Vertrauensbereich

Gruppe	IN VIVO		IN VITRO	
	G O T	G P T	G O T	G P T
I	18.5 16.3 - 29.7	14.1 14.1 - 14.1	10.6 6.1 - 15.1	8.8 6.8 - 10.8
II	16.4 14.7 - 18.1	13.8 12.6 - 15.0	13.9 9.7 - 18.1	10.6 7.6 - 13.6
III	16.5 16.5 - 16.5	13.4 9.4 - 17.4	12.8 7.6 - 18.0	12.4 12.4 - 12.4
IV a	30.0 15.6 - 44.4	20.4 13.7 - 27.1	21.2 17.7 - 24.7	16.9 15.2 - 18.6
IV b	28.3 28.3 - 28.3	17.7 14.5 - 20.9	17.6 15.9 - 19.3	15.3 11.8 - 18.8
V	24.7 20.2 - 29.2	17.6 17.6 - 17.6	16.7 14.7 - 18.7	12.3 11.3 - 13.3
VI	16.5 10.8 - 22.2	13.7 10.2 - 17.2	12.3 11.3 - 13.3	7.1 5.6 - 8.6
VII a	19.4 15.4 - 23.4	14.1 9.6 - 18.6	9.0 5.5 - 12.5	7.3 3.8 - 10.8
VII b	17.6 17.6 - 17.6	14.1 12.4 - 15.8	8.8 7.6 - 10.0	5.3 5.3 - 5.3
VIII a	19.2 16.5 - 21.9	15.5 13.5 - 17.5	12.4 9.7 - 15.1	7.8 2.5 - 11.5
VIII b	17.6 13.9 - 21.3	12.4 10.2 - 14.6	8.2 7.5 - 8.9	3.5 2.5 - 4.5
IX	29.4 25.2 - 33.6	19.5 17.3 - 21.7	19.3 17.1 - 21.5	16.4 13.7 - 19.1



CFY IN VIVO (Mittelw. u. 95% VB)





Graphik 3

GPT IN VITRO (MILK) 95% VB



3.2 Verteilung der Hepatozyten-Volumina:

Gruppe	Zellvolumen	
	Gesamtvolumen	1. Population
I (Kontrolle)	49,3 $\pm$ 1,6	37,2 $\pm$ 1,5
II	46,5 $\pm$ 2,0	39,0 $\pm$ 2,0
III	52,4 $\pm$ 3,4	42,4 $\pm$ 3,0
IV a	53,7 $\pm$ 2,2	47,5 $\pm$ 2,5
IV b	46,8 $\pm$ 1,2	38,5 $\pm$ 0,2
V	51,4 $\pm$ 0	40,2 $\pm$ 1,7
VI	48,0 $\pm$ 3,7	37,3 $\pm$ 2,5
VII a	51,2 $\pm$ 0,6	41,3 $\pm$ 2,7
VII b	52,2 $\pm$ 0,4	39,8 $\pm$ 1,3
VIII a	50,2 $\pm$ 1,7	38,9 $\pm$ 3,2
VIII b	49,9 $\pm$ 2,5	39,0 $\pm$ 0,5
IX	52,3 $\pm$ 0,6	40,7 $\pm$ 0,7

Wie aus der Tabelle ersichtlich, zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in der Volumenverteilung. Nur bei Gruppe IV a (akute Alkoholgabe 9 ml/kg b.w.) zeigt sich in der 1. Population eine deutliche Volumenvergrößerung gegenüber allen übrigen Versuchsgruppen als Ausdruck der hepatotoxischen Wirkung des Alkohols.

3.3 Leberzellkern-DNA-Synthese:

Gruppe	dpm/ μ g DNA	
I (Kontrolle)	29,9	
II	25,8	
III	27,6	
IV a	65,4	
IV b	30,6	
V	30,3	
VI	27,9	
VII a	31,2	
VII b	29,2	
VIII a	35,9	
VIII b	30,2	
IX	40,7	(Normalbereich 25 $\pm$ 7 dpm/ μ g)

Die Wirkung von Alkohol auf die Proteinsynthese in der Leber und den DNA-Gehalt wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Während z. B. Lieber et al. (1976), Kuriyama et al. (1971) sowie Renis et al. (1975) eine Zunahme von Leberprotein bzw. einen gleichbleibenden Gehalt von Leber-DNA nachwiesen, beobachteten Rubin (1973), Wands et al. (1979), Frank et al. (1978) eine Verminderung der Proteinsynthese und/oder eine Abnahme der DNA-Synthese.

Im vorliegenden Experiment erhöhten sowohl die Gabe einer einmaligen hohen Äthanolosis sowie die chronische Applikation von Äthanol den DNA-Gehalt in der Leber. Demgegenüber blieb bei einer gleichzeitigen Applikation von Liv. 52 und Äthanol über einen längeren Zeitraum diese Erhöhung der DNA-Synthese aus.

Aufgrund der geringen Tierzahl für dieses Experiment sind sicherlich noch weitere Untersuchungen notwendig, um diese Frage weiter klären zu können.

Abschließend kann noch bemerkt werden, daß die Körpergewichte der Tiere sich nicht signifikant unterschieden haben. Das Gewicht lag nach 56 Tagen zwischen 202-226 g, wobei keine Gruppenspezifität vorlag.

3.4 Histologische Ergebnisse

Die Leberproben wurden in Paraffin eingebettet und in Stufenschnitten aufgearbeitet. Die Schnittdicke betrug 2 bis 4 μ ; die angefertigten Färbungen waren Hämatoxylin, van-Gieson, Eisen und PAS-Alzian-blau.

Die genaue morphometrische Auswertung der Schnitte sowie die Ergebnisse von zusätzlichen Spezialanfärbungen werden Gegenstand einer weiteren Untersuchung sein, da die Bearbeitung dieser Thematik den hier zur Verfügung stehenden Rahmen sprengen würde.

III. Klinische Ergebnisse

1. Darstellung möglicher Untersuchungsmethodologien

Für die klinische Prüfung von Liv. 52 wurde die Methode des "Self-Controlled-Designs" ausgewählt, die, da im deutschsprachigen Raum im Gegensatz zur anglo-amerikanischen Literatur nicht sehr verbreitet, im folgenden anhand der Prüfung von Liv. 52 kurz konkret dargestellt werden soll.

Die wissenschaftlichen Ergebnisse dieses Vorgehens sind den Ergebnissen von "cross-over-studies" sehr ähnlich; im Gegensatz zu dieser Vorgehensweise werden intraindividuelle Kontrollstudien in erster Linie in der Anfangsphase klinischer Beobachtungen und speziell bei Patientengruppen angewendet, die schwierig zu überwachen sind und oftmals therapieresistente Erkrankungen aufweisen.

In einer kürzlich über diese Problematik verfassten Übersichtsarbeit wird darüberhinaus angegeben, daß bei dieser Vorgehensweise die Untersuchungen im allgemeinen allerdings weniger genau geplant und durchgeführt werden als z. B. bei den "cross-over-Untersuchungen" (Louis et al, 1984). Da ein genaues Verständnis dieser Vorgehensweise sowie die der damit verbundenen Problematik sehr wichtig erscheint, sollen hier noch einige weitere Erläuterungen, insbesondere zur Abgrenzung gegenüber "cross-over-studies" angefügt werden.

1.1. Charakteristika und Probleme des "cross-over"-Designs

In der zitierten Übersichtsarbeit zu diesem Thema wurden 28 intraindividuelle Kontrollstudien analysiert. Viele sog. "cross-over"- und "Parallel"-Studien, bei denen zwei verschiedene Behandlungsformen gleichzeitig miteinander in zwei verschiedenen

Gruppen verglichen werden, enthalten Elemente intraindividueller Studien. Es gibt fünf Faktoren, die die Effizienz von den "cross-over-designs" bestimmen, die jedoch auch in gleichem Maße für die selbstkontrollierten Studien gelten; abgesehen davon müssen darüberhinaus noch weitere Gesichtspunkte beachtet werden, auf die später eingegangen wird.

1.1.1. "Carry over and period effects"

a) "Carry-over effects" (Überhangseffekte)

Die therapeutischen Wirkungen der ersten Behandlung bestehen möglicherweise während der Anwendung einer zweiten Behandlungsform weiter; dieser Einfluß wird oft dadurch auf ein Minimum vermindert, daß die zweite Behandlung erst nach einer gewissen zeitlichen Verzögerung begonnen wird.

b) "Period effects" ("Zeit"-Effekte)

Eine Krankheit kann während des Untersuchungszeitraumes fortschreiten, sich zurückbilden oder einfach in der Heftigkeit variieren. Bei der Untersuchung von fünf Patienten mit systemischer Mastocytose versuchte Soter et al. (1979) den Einfluß dieser Störgröße dadurch weitgehend auszuschalten, indem der Behandlungswechsel für jeden Patienten mehrmals mit unterschiedlichen Zeitintervallen geändert wurde; die Wirkungen von zyklischen Krankheitsverläufen sowie andere systemische Trends sollten so ausbalanciert werden.

Diese Einflußgrößen werden in der anglo-amerikanischen Literatur als "order-effects" bezeichnet. Dadurch wird die Interpretation und Analyse kompliziert und die wissenschaftliche und statistische Basis für die Wahl des "cross-over-designs" geschwächt.

"Carry-over"-Effects sind in dieser Hinsicht am schwierigsten zu beherrschen und können nur durch Auswahl geeigneter statistischer Modelle (evtl. sogar unterschiedlicher Modelle für die unterschiedlichen Behandlungsformen) in ihrer Auswirkung bezüglich Verfälschung der Ergebnisse auf ein Minimum zurückgedrängt werden. Falls "Zeit"-Effekte nicht vernachlässigbar sind, bietet die "Cross-over"-Vorgehensweise Vorteile.

Bei ihrer Übersicht zu 13 "Cross-over"-Untersuchungen hinsichtlich dieses Punktes kamen die Untersucher zu dem Schluß (Louis et al., 1984), daß nur bei einer einzigen Untersuchung ausdrücklich auf den Versuch hingewiesen wurde, diese Störgrößen auszuschalten.

1.1.2. Behandlungssequenz und Zuteilung der Patienten zu unterschiedlichen Gruppen

Falls im Ablauf der Untersuchung mehr als zwei verschiedene Behandlungsformen getestet werden, muß die zeitliche Abfolge festgelegt werden. Wenn die Behandlungsform A zunächst, und dann die Behandlung B untersucht wird, muß sichergestellt werden, daß auch bei Beginn der Behandlung mit der

Therapie B und anschließend der Behandlung A die gleichen Ergebnisse erzielt worden wären. Dies kann nur dadurch untersucht werden, wenn neben einigen Patienten mit der Behandlungssequenz AB weitere Patienten auch noch mit der Reihenfolge BA behandelt werden.

Die Patientenzuteilung zu den verschiedenen Gruppen der Behandlungssequenz kann auf folgende Weise geschehen:

- a) Festgelegte Behandlungssequenzen für alle Patienten
- b) Zufallszuteilung zu der zeitlichen Abfolge
- c) determinierte und balancierte Zuteilung;
z. B. erhält der erste Patient AB, der zweite BA etc. Dies wird so oft wie nötig wiederholt.
- d) Unkontrollierte, wahllose Zuteilung.
Hierbei wird die Sequenz weder im voraus festgelegt noch durch Randomisierung vorgenommen.

Die Autoren (Louis et al., 1984) empfehlen eine Zufallszuteilung, um sich gegen bewußten und unbewußten Bias zu schützen, falls notwendig mit forcierter Bilanzierung der Patientengruppen. Die deterministische Bilanzierung sowie die zufällige Zuteilung kann genauso zuverlässig sein, neigt aber eher zum Bias durch die Auswahl der Studienteilnehmer und die anfängliche Behandlungszuteilung.

Bei festgelegter Behandlungssequenz für alle Patienten ist eine Anpassung an und die Abschätzung von "order effects" nicht möglich.

1.1.3 "Cross-over rules" und Meßzeitpunkte

Untersucher verwenden normalerweise zwei verschiedene "Cross-over rules": eine "zeitabhängige" Regel, die nach einer bestimmten Zeit zum Behandlungswechsel führt sowie eine "krankheitsabhängige" Regel, die in Abhängigkeit der klinischen Charakteristika des Patienten angewendet wird. Diese "Cross-over rules" haben unterschiedliche Bedeutung für die Größe und die Abschätzung der "order effects" bezüglich der allgemeinen wissenschaftliche Aussagekraft der Untersuchung.

Die Meßzeitpunkte sollten expliziert im Studienprotokoll festgelegt sein.

Nach Möglichkeit sollte der Wechsel der Behandlungsformen ("Cross-over points") Patienten und Untersucher nicht vorher bekannt sein, da die vorherige Kenntnis entweder das Ansprechen auf eine Behandlung oder die Beobachtung hiervon bzw. beides beeinflussen kann.

1.1.4. "Drop out's" (Ausfälle) sowie falsche und herausfallende Daten

Obgleich Ausfälle und unglaubliche Daten ein Problem jeder Untersuchung sind, können ihre Auswirkungen in einer "Cross-over"-Untersuchung noch verstärkt werden, da je-

der einzelne Patient in erheblichem Ausmaß zur Gewinnung der Gesamtinformation beiträgt und dieses Design empfindlich ist gegenüber Abweichungen von den idealen Planvorstellungen.

Die Ausfallsraten können bei "Cross-over"-Untersuchungen hoch sein, da die Patienten zumindest zwei verschiedenen Behandlungsformen ausgesetzt werden müssen, um ein vollständiges Datenbild zu erhalten. Unter der Voraussetzung, daß der Ausfall nicht im Zusammenhang mit der Behandlung steht, kann eine Teilinformation noch von einem Patienten verwendet werden, der eine Behandlung abgeschlossen hat, um die therapeutischen Wirkungen während der Behandlungsperiode I abzuschätzen.

Statistische Analysen sollten die Identifizierung von "Drop outs" und abweichende Datenpunkte einschließen.

1.1.5. Statistische Analyse und Stichprobenumfang

Wiederholte Beobachtungen beim gleichen Patienten tendieren dazu ähnlicher zu sein als solche, die bei verschiedenen Patienten gemacht wurden. Statistische Analysen, die diesen Zusammenhang mit in Betracht ziehen, sind zwar komplizierter, aber aussagekräftiger als solche, die für einen Parallelversuch angemessen sind. Nicht die Einzelmessung sondern der Patient ist die Basisgröße einer statistischen Analyse. Eine geeignete statistische Analyse beginnt mit dem Vergleich der Daten eines Patienten

über eine gewisse Zeit und dehnt dann diesen Vergleich auf die weiteren Patienten aus.

In keiner der gesichteten Studien wurden die Daten in dem eigentlich möglichen Umfang bezüglich ihrer Auswertbarkeit ausgeschöpft (Louis et al., 1984). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Billewicz (1965) bei der Durchsicht von 20 weiteren Beispielen aus der medizinischen Literatur.

Bei den untersuchten 13 Studien wiesen 12 Untersuchungen eine kleine Patientenanzahl auf (4 - 22 Patienten), obwohl die Gesamtzahl der Beobachtungen erheblich größer war. Dieser ökonomische Umgang mit Patientenzahlen rechtfertigt sowie resultiert, den Autoren zufolge, aus dem sehr zuverlässigen "Cross-over"-Design. Als Voraussetzung für eine sinnvolle "Cross-over"-Untersuchung sehen die Autoren frühere Studien, die den Nachweis geringer Ausfallsquoten sowie eines fehlenden "Carry-over"-Effekts und auch relativ stabile Krankheitszustände erbracht haben. Aber selbst in solchen Situationen ist die Entscheidung zwischen einem Parallel-Design und einer "Cross-over"-Studie nicht einfach und erfordert gemeinsame Arbeit von Kliniker und Statistiker.

1.2. Charakteristika und Probleme des "Self-Controlled"-Designs (intraindividuelle Untersuchungen)

Obgleich die 5 dargestellten Faktoren auch für die Problematik des "Self-Controlled"-Designs gelten, müssen hierbei noch weitere Gesichtspunkte berück-

sichtigt werden, die im folgenden kurz dargestellt sind.

1.2.1. Untersuchung von Patienten mit therapierefraktären Krankheitsbildern

Intraindividuelle Untersuchungen wurden oft an Patienten durchgeführt, deren Krankheit auf die übliche Standardtherapie nur ungenügend angesprochen hatte. Dieses Design wird häufig in der Anfangsphase klinischer Untersuchungen durchgeführt. Diesbezüglich entstehen oft erhebliche Probleme: Ein Problem besteht z. B. darin, daß eine intensive, über einen längeren Zeitraum durchgeführte Behandlung eine ebenso länger dauernde "washout" oder "recovery-period" verlangt, d. h. eine Zeit, in der diese Behandlungseffekte abklingen müssen, während die klinischen Probleme des Patienten manchmal unaufschiebbare Behandlungsmaßnahmen notwendig machen.

Ein weiteres Problem stellt die sog. "Regression zur Mitte" dar, d. h. ein Kollektiv von Extremwerten neigt eher dazu, im Beobachtungsverlauf wieder zur Mitte zu tendieren, als noch "extremer" zu werden.

Eine weitere Fehlerquelle droht, wenn bei Patienten, die nicht auf die übliche Standardtherapie angesprochen haben, auch Krankheitsvarianten vorliegen, bei denen selbst eine neue, eigentlich für die spezifische Krankheit wirksame Behandlung nicht anspricht oder aber sich der Allgemeinzustand von Patienten so verschlechtert, daß wiederum eine eigentlich wirksame Behandlung keine Wirksamkeit mehr zeigt.

Daher können diese Patienten keine richtige Aussage über den Wert einer neuen Behandlungsform liefern. Trotzdem hat sich aber gezeigt, daß auch die Untersuchung solcher Patienten in der frühen Untersuchungsphase einer neuen Behandlung oft von großem Wert ist. Der Hauptvorteil liegt in dem verminderten Risiko, das Wohlbefinden des Patienten durch Vorenthaltung einer bestimmten Behandlungsform zu gefährden, da bei diesen Patienten die übliche Behandlung sowieso nur eine geringe Wirkung zeigt. Untersuchungen an Patienten, die nicht auf eine bestimmte Behandlung ansprechen, können nur selten zu stichhaltigen Folgerungen über die Wirksamkeit dieser Behandlung bei "ansprechenden" Patienten führen. Trotzdem besteht ihr Wert darin, wertvolle Informationen für die Planung zukünftiger Untersuchungen (z. B. randomisierte, kontrollierte Versuche) zu liefern, mit deren Hilfe dann eindeutige Antworten zur Frage von allgemeinen Behandlungsempfehlungen gegeben werden können.

"Self-controlled-studies" finden insbesondere dann Verwendung, wenn schwere Krankheitsformen, die auf die übliche Therapie nicht ansprechen, mit einer neuen Therapie behandelt werden sollen, wobei aufgrund der Vorgeschichte (lange Dauer und bisherige Therapieresistenz) eine spontane Besserung des Zustandes sehr unwahrscheinlich ist. Untersuchungen diesbezüglich hatten zum Thema: Behandlung schwerer Akneformen mit Vitamin-A-Säure (Peck et al., 1979); Bluthochdruck (Haynes et al., 1978); die klinische Reaktion von Patienten mit kongestivem Herzversagen auf abruptes Absetzen von

Nitroprussid (Packer et al., 1979); die metabolischen Auswirkungen von Dichloracetat (Stacpoole et al., 1978); die Wirkung von Captopril auf den arteriellen Blutdruck, Herzauswurfleistung und Plasmereninaktivität (Davis et al., 1979); Wirkung eines neuen, oral applizierbaren angiotensin-converting-enzyme-Hemmer, SQ14225, auf den kardiovaskulären Status, Leber- und Nierenfunktion (Gavras et al., 1978); tragbare Insulininfusionspumpen bei Patienten mit juvenilem Diabetes mellitus (Tombarlane et al., 1979).

1.2.2. Fehlen von Symmetrie von Vorbehandlungs- und Behandlungsperiode

Ein entscheidender Unterschied zwischen "Cross-over"- und intraindividuellen Studien besteht durch das grundsätzliche Fehlen von Symmetrie zwischen Behandlungszeitraum und Kontrollperiode; hierbei ist z. B. die zeitliche Dauer, die Intensität der klinischen Beobachtung und die Entscheidung, wann eine bestimmte Behandlung zu modifizieren bzw. zu ändern ist, zu nennen. Solche Unterschiede können zu einem erheblichen Bias führen.

1.2.3. Spezielle Stichprobenproblematik

Wie bereits o. g. werden intraindividuelle Studien oft in der frühen klinischen Untersuchungsphase neuer Behandlungsformen

angewendet. Daher konzentriert sich die Aufmerksamkeit oft eher auf viele Laboruntersuchungen als auf ein oder zwei klinische Parameter. Obgleich das Messen vieler Variablen nicht notwendigerweise eine Schwäche in dieser Form des Designs darstellt, so bedeutet dies jedoch, daß die Datenanalyse methodisch genau auf die entsprechenden Daten zugeschnitten sein muß. Bei der Durchsicht der betrachteten 28 intraindividuellen Untersuchungen kamen die Autoren zu dem Schluß, daß diesbezüglich sachliche Unterstützung z. B. in Form einer Multivarianzanalyse in kaum einer Studie zu erkennen war, obwohl dies zu einer wesentlich besseren Ausschöpfung der Analyse und Interpretation der Daten geführt hätte.

1.2.4. fehlen einer direkten Vergleichsmöglichkeit

Intraindividuelle Studien liefern keine direkte Information darüber, wie sich eine neue Behandlung gegenüber einer Standardtherapie verhält. Zu diesem Zweck müßte man die Ergebnisse solcher Studien mit denen anderer Untersuchungen vergleichen, obgleich dies oft schwierig ist (z. B. aufgrund unvermeidlicher Unterschiede in der Studienplanung und -durchführung, in der demographischen Zusammensetzung der Patientengruppen, in dem Schweregrad einer Krankheit etc.).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß intraindividuelle Studien einen klaren Stellenwert in der initialen Phase klinischer Untersuchungen zur Bewertung einer

neuen Behandlungsform haben. Trotzdem muß bei der sich hieran anschließenden Untersuchung in der Regel ein anderes Vorgehen gewählt werden (z. B. randomisierte, kontrollierte, evtl. doppelblinde und "Cross-over"-Versuche), um mit größerer Sicherheit zu allgemeinen Therapieempfehlungen gelangen zu können.

1.3. Methodologie der vorliegenden Untersuchungen

Für die klinische Untersuchung von liv. 52 wurde daher nach eingehender Abwägung obiger Gesichtspunkte die folgende Vorgehensweise gewählt.

In der überwiegenden Mehrzahl wurden solche Patienten der Leberambulanz der II. Med. Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München im Klinikum Großhadern für die Studie ausgewählt, deren Krankheitsanamnese durch vielfache Untersuchungen in der Vergangenheit so dokumentiert war, daß eine weitere Abschätzung des Krankheitsverlaufes aufgrund der vielen Vorbefunde möglich sein sollte. Die Patienten dienten selbst als "intraindividuelle" Kontrollen, indem mehrere Beobachtungen (bis zu 10 Einzelmessungen) in der Zeit vor Behandlungsbeginn als Beobachtungszeit mit in die Untersuchung einbezogen wurden und den Beobachtungswerten nach Behandlungsbeginn (ebenfalls bis zu 10 Einzelmessungen) gegenübergestellt wurden. Das Ziel bestand darin, die klinischen und laborchemischen Befunde vor und nach Therapiebeginn miteinander zu vergleichen, um somit eine bessere Möglichkeit zur Beurteilung des Verlaufs chronischer Lebererkrankungen unter der entsprechenden Therapie zu gewinnen. Die Prüfung orientierte sich somit z. T. auch an "Quasi-experimentellen" Verfahren (Campbell, Stanley 1965).

Einer Prüfung im Rahmen einer Doppelblindstudie stand zum einen die Tatsache entgegen, daß bei Patientenkollektiven unter 200 Patienten pro Indikationsgebiet auf-

grund der großen Streubreite der Werte und der hohen, spontanen Regenerationsfähigkeit der Leber keine statistisch gesicherten Aussagen gemacht werden können, zum anderen eine derartige Prüfung zum Zeitpunkt des Beginns der Untersuchung aus organisatorischen und technischen Gründen nicht möglich war. Die Interpretation der hier betrachteten Zwischenergebnisse sollte im Rahmen einer Trendanalyse mit einem entsprechenden mathematisch-statistischen Modell erfolgen, das für die entsprechende Testmethodik spezifisch ausgewählt wurde.

2. Beschreibung des Patientenkollektivs

Für die Studie wurden 21 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen ausgewählt. Im Rahmen dieses Kollektivs wurden zwei Hauptindikationen geprüft:

- a) Folgezustände alkohol-toxischer Leberschädigung, die entweder mit äthylischer Genese allein oder in Kombination mit einer Hepatitis in der Vorgeschichte für den pathologischen Leberzustand verantwortlich waren. Diesem Kollektiv konnten 9 Patienten zugeordnet werden; von diesen wiesen 4 Patienten eine rein alkohol-toxische Genese auf, die restlichen 5 Patienten hatten eine Misch-Ätiologie (Hepatitis + Alkohol).
- b) 11 Patienten mit chronischen Hepatitiden, von denen 6 Patienten eine chronisch-aggressive Verlaufsform aufwiesen, während 5 weitere Patienten eine chronisch-persistierende Hepatitis hatten.

Darüberhinaus wurde bei der Bewertung des Gesamtkollektivs noch ein Patient mit einer Hepatopathie ungeklärter Genese mitberücksichtigt, bei dem das herausstechende Merkmal eine gleichfalls ungeklärte persistierende Gamma-GT Erhöhung war.

Die Patienten wurden mit den bei den jeweiligen Lebererkrankungen üblichen, symptomatischen therapeutischen Maßnahmen behandelt, wobei darauf geachtet wurde, daß nach Beginn der Behandlung mit dem Prüfpräparat die jeweilige Medikation nicht geändert wurde.

3. Variablen

Da es sich bei der Erprobung von Liv. 52 zwar um ein Präparat handelte, von dem nach Herstellerangaben fast 50 Millionen Tabletten verkauft worden sind (d. h. es wurden umgerechnet etwa 10 Millionen Patienten behandelt, wenn man einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten zugrundelegt), für das jedoch nur wenige Erfahrungen in der BRD vorlagen, wurde nicht nur für den Nachweis eventuell subtiler Medikamentenwirkungen, sondern auch zum Ausschluß von Medikamentennebenwirkungen ein recht umfangreiches Programm aufgestellt. Aus diesem "Variablenpool" wurden die jeweils für die entsprechenden Patienten sinnvoll erscheinenden Variablen ausgewählt, wobei die Basisvariablen in der Regel bei jeder Messung nach Behandlungsbeginn erfaßt wurden. Da zum Teil auch Vorbehandlungswerte integriert wurden, die von anderen niedergelassenen Ärzten oder Krankenhäusern stammten, waren in der Vorbehandlungszeit manchmal nicht alle in der Behandlungsperiode erfaßten Werte verfügbar.

Die Variablen setzten sich aus den laborchemischen Befunden, der klinischen Beurteilung sowie den subjektiven Beschwerden der Patienten zusammen. Erfaßt wurden im einzelnen:

3.1 Laborchemische Variablen:

- 3.1.1 Virologischer Status: HBs-Ag, Anti-HBs, HBe-Ag, Anti-HBe, Anti-HBc, Anti-HAV-IGM + IGG, Anti-HAV-IGM.

3.1.2 Leber-Variablen: SGOT, SGPT, LDH, Gamma-GT, Bilirubin, PCHE, PT, PTT, Gesamteiweiß, Präalbumin, Albumin, alpha-1-Globulin, alpha-2-Globulin, beta-1-Globulin, Gamma-Globuline, alkalische Phosphatase, IGA, IGG, IGM, alpha-Fetoprotein, antinukleäre Antikörper, antimitochondriale Antikörper, antimuskuläre Antikörper.

Sonstige Variablen: Hämoglobin, Hämatokrit, Blutbild und Differentialblutbild (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Lymphozyten, Segmentkernige, Basophile, Eosinophile, Monozyten, Stäbchenkernige), MCV, MCH, MCHC, Triglyzeride, Cholesterin, Harnstoff, Harnsäure, Natrium, Kalium, Eisen, Glukose, Kreatinin.

3.2 Klinische Variablen:

Aszites, Milzvergrößerung, Leberhautzeichen, Umgehungskreislauf äußerlich, Encephalopathie, Lebergröße in cm, Leberkonsistenz, Blutungsdiathese, Meteorismus.

3.3 Subjektive Variablen:

Abgeschlagenheit, Appetit, Leistungszustand, Obstipation.

4. Meßzeitpunkte

Es wurden Patienten in die Untersuchung aufgenommen, bei denen mindestens vier, maximal zwanzig Messungen im Zeitraum der Verlaufsbeobachtung vorlagen.

Als Vorbehandlungswerte der laborchemischen Befunde wurden, soweit vorhanden, die jeweils 10 letzten verfügbaren Werte vor Behandlungsbeginn ausgewählt. Die Abstände der einzelnen Werte untereinander betrugen in der Regel nicht weniger als vier Wochen. Jedoch wurden auch länger auseinanderliegende Werte in die Vorbehandlungsperiode mitintegriert, wenn solche verfügbar waren.

Auch in der Behandlungsperiode wurden die Meßzeitpunkte auf maximal 10 Einzelmessungen beschränkt, die wiederum in der Regel im Abstand von nicht weniger als vier Wochen lagen.

Bei den subjektiven und klinischen Variablen wurden drei Messungen vor Behandlungsbeginn in der Regel drei Datenerhebungen nach Behandlungsbeginn gegenübergestellt. Die Dauer der Vor- bzw. Nachbehandlungszeiten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen. (Die Werte wurden jeweils auf Gesamtwochenzahlen auf- oder abgerundet):

	Vorbehandlungszeit in Wochen			Behandlungszeit in Wochen		
	Gesamtgruppe	Alkoholgruppe	Hepatitisgruppe	Gesamtgruppe	Alkoholgruppe	Hepatitisgruppe
Durchschnitt:	110,38±88,99	87,44±63,4	129,45±108,4	44,94±22,28	44,77±24,47	44,89±22,75
$\bar{x} \pm S$						
Maximalwerte	350	206	350	81	73	81
Minimalwerte	17	17	19	7	7	7
Medianwerte	100	68	100	51	51	55

5. Auswertungsproblematik

Kontrollierte klinische Versuche in der Hepatology sind mit erheblichen Schwierigkeiten belastet (Tygstrup und Juhl, 1974). Verschiedene Faktoren sind hierfür verantwortlich zu machen:

1. Diagnostische Kriterien sind trotz subtiler Variablen oftmals ungewiß und unterliegen erheblichen Interpretationsunterschieden; daher können therapeutische Wirkungen schwierig zu beurteilen sein.
2. Als Referenzwerte gegenüber einer behandelten Gruppe dienen klinische und biochemische Variablen und Werte von Patienten, die nicht mit dem entsprechenden Medikament behandelt werden. Diese Messungen werden jedoch von einer großen Zahl schwierig zu bewertender Faktoren beeinflusst wie etwa Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, sozioökonomische und psychologische Faktoren. Wenn darüberhinaus das Krankheitsstadium nicht klar definiert werden kann (wie dies bei vielen Fällen von Zirrhose und Hepatitis der Fall ist) werden die Möglichkeiten zur falschen Interpretation von Ergebnissen sehr erheblich.
3. Ein kontrollierter Versuch erscheint nur gerechtfertigt, wenn der Arzt davon überzeugt ist, daß seine Patienten sowohl ohne Therapie mit einem neuen Medikament wie auch mit diesem die gleichen Chancen zur Besserung des Krankheitsgeschehens haben. Sobald der behandelnde Arzt den Eindruck gewinnt, daß es Patienten in einer mit dem bestimmten Medikament behandelten Gruppe besser geht als in der Kontrollgruppe, geböte es die ärztliche Ethik, den Versuch entweder zu diesem Zeitpunkt abzubrechen oder aber alle Patienten der entsprechenden Behandlung zuzuführen.

4. Eine zunächst homogen erscheinende Gruppe ist möglicherweise aus Untergruppen zusammengesetzt, die gegenüber der entsprechenden Therapie unterschiedlich reagieren; daher kann es geschehen, daß die Untersuchung zu einem falsch-negativen Resultat führt, wenn eine günstige therapeutische Wirkung bei einem Teil der Gruppe durch eine ausbleibende Wirkung bei einem anderen Teil derselben Gruppe ausbalanciert wird.

5. Bei Langzeitstudien (wie im vorliegenden Fall nötig) kommt es häufig zu erheblichen Ausfällen ("drop-outs"), z. B. dadurch, daß Nebenwirkungen unter einer entsprechenden Therapie auftreten, die bei den betroffenen Patienten zum Abbruch der Behandlung zwingen oder einfach dadurch, daß Patienten sich nicht an die Behandlungsrichtlinien halten. Beide "Patiententypen" fallen nun trotz völlig unterschiedlicher Gründe für die Studienauswertung aus; dies kann dann ein falsches "Resultat" bezüglich der allgemeinen Verwendungsmöglichkeit einer spezifischen Therapie geben ("Bias").
 Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß angebliche Unverträglichkeiten einer Therapie auf die entsprechende Krankheit selber zurückzuführen sind und nicht auf die jeweilige Medikation. Es besteht keine Möglichkeit, ähnliche Fälle der Kontrollgruppe von vorneherein auszuschließen. Bei chronischen Lebererkrankungen kann kaum mit Therapiewirkungen gerechnet werden, die unmittelbar nach Therapiebeginn einsetzen.

Für Verlaufsbeobachtungen von 6 - 12 Monaten, die bei den hier zu untersuchenden chronischen Lebererkrankungen unbedingt nötig sind, um überhaupt klare Tendenzen zu erhalten, wird es deshalb kaum realisierbar sein, über die ganze Zeitspanne Kontrollgruppen laufen zu lassen. Auch eine ideale Patientencompliance wird bei oft und in regelmäßigen Abständen zu wiederholenden Datenerhebung nicht verhindern, daß durch Ortswechsel, Terminplan etc.

zu viele Ausfälle zu verzeichnen sind. Vergleiche zwischen den Gruppen würden zunehmend erschwert, ein Bias auch hier schließlich kaum zu vermeiden sein.

6. Bei einer medikamentösen Therapie schließlich stellt sich die Frage der Dosierung; soll diese starr oder individuell erfolgen und wenn ja, nach welchen Kriterien?
7. Eine weitere Schwierigkeit der Interpretation von Ergebnissen besteht darin, festzulegen, welche Unterschiede bei vorausgesetzter statistischer Signifikanz auch klinisch relevant sind; ein Unterschied beim Abfall von Transaminasen kann z. B. klinisch unbedeutend sein, gegenüber einem guten, subjektiv für den Patienten spürbaren allgemein robrierenden Effekt einer Therapie, der sich jedoch nur bei einem Teil der Patienten nachweisen läßt und somit der üblichen statistischen Sicherung entgeht.

Der kontrollierte klinische Versuch wird dennoch als unvollkommenes, aber unverzichtbares Rüstzeug für klinische Forschung und Entwicklung gesehen (Iygstrup und Juhl, 1974). In der Vergangenheit bestand die Tendenz, nur die statistische Problematik dieser Vorgehensweise zu überschätzen. Die Hauptschwierigkeiten bei der Durchführung solcher Versuche sind jedoch eher klinischer als statistischer Art. Letztendlich ist die klinische Erfahrung mit einer Therapie und die sich daraus ableitende Einschätzung oftmals aussagekräftiger und wertvoller als die Überbewertung "statistisch signifikanter", jedoch klinisch belangloser Unterschiede zwischen zwei Behandlungsformen.

Verlaufsbeobachtungen bei Lebererkrankungen sind oft durch extreme Streuungen der Meßwerte der Variablen gekennzeichnet; diese Streuungen "mitteln" sich nur bei sehr großen Fallzahlen aus, so daß vernünftige Aussagen möglich werden. Dies war jedoch im Rahmen dieser Untersuchung nicht möglich, so daß ein neues, im deutschspra-

chigen Raum bisher noch kaum verwendetes mathematisches Verfahren ausgewählt wurde, das im folgenden kurz beschrieben werden soll. Erst in jüngsten Veröffentlichungen finden sich diese Modelle bei der Datenauswertung (Degenring, Schatton, Hotz 1983).

6. Auswertungsmethodik - Die Streudiagrammglättung

Die für die Studie verwendeten Daten haben den Nachteil, daß es sich nicht um eine komplette longitudinale Erhebung mit fixen Zeitstützstellen handelt: Von den unterschiedlichen Patienten lagen unterschiedlich viele Erhebungen auch zu unterschiedlichen Zeitintervallen vor. Da auf der anderen Seite für dieses Stadium der Forschung noch keine festen Hypothesen definiert werden konnten, kam von der Auswertung her nurmehr ein exploratives Verfahren, ein heuristisches Vorgehen in Frage. Hierfür bietet sich die Deskription der zusammengefaßten Verlaufskurven an. Nachdem sich die graphische Darstellung der Verläufe der Patienten in einem Bild wegen starker Schwankungen der Werte als nicht aussagekräftig erwiesen hatte, wurde ein Verfahren bei der Analyse gewählt, welches die Daten aller Patienten zusammenfaßt und für diesen gepoolten longitudinal erhobenen Datensatz einen geglätteten Zeitverlauf erstellt. Als geeignetes Verfahren bot sich die sog. "robust lokal gewichtete Regression" an, mit welchem sich insbesondere bei ausreißerverdächtigen Daten, auch bei ungleich abständiger Datenerhebung, eine sehr gute Glättung erzielen läßt.

Mit diesem Verfahren, das auf William S. Cleveland zurückgeht, lassen sich Reihen mit ungleich abständigen Beobachtungen glätten (Cleveland 1979); dadurch eignet sich das Programm besonders auch für die Glättung von Streudiagrammen. Das Verfahren ist insbesondere dann ein angemessenes Datenanalysenwerkzeug, wenn sich die Zusammenhänge von zwei Variablen nicht so leicht durch eine Geradengleichung oder auch durch ein Regressionsmodell höheren Polynom-Grads beschreiben lassen oder wenn zunächst keine Vermutungen über irgendwelche Strukturzusammenhänge vorliegen.

Angaben zum Verfahren

Das Verfahren besteht aus zwei Teilen:

- a) Glättung der Kurve (Erzeugung eines ruhigen Kurvenverlaufs)
- b) Robustifizierung (Stabilisierung gegen etwaige Ausreißer)

Glättung: Ähnlich wie bei bekannten Glättungsverfahren der Ökonometrie, bei welchen ein gleitender gewichteter Mittelwert über die Reihe gebildet wird, so wird bei diesem Verfahren "gleitend", d. h. für jeden Beobachtungspunkt x_i nacheinander, ein "gemittelter" gewichteter Wert berechnet. Die Mittelung ist allerdings keine reine Mittelwertsbildung, welche man auch als Null-Ordnung Regression bezeichnen könnte, sondern eine lineare Regression (Regression 1. Ordnung) über einen gewissen Punktebereich in der linken und rechten Umgebung des Vorhersage x -Wertes. Für die Berechnung wird ein bestimmter Prozentsatz f % der gesamten Werte genommen, wobei größere Anteile natürlich zu größerer Glättung führen. Ähnlich wie bei bekannten anderen Glättungsverfahren gibt man aber den Punkten x_i in großer Nähe vom betrachteten Punkt mit der Abszisse x_i größere Bedeutung als solchen Punkten, die weiter weg liegen, d. h. man definiert ein Gewicht w_{ik} in Abhängigkeit von $x_i - x_k$ und berechnet nunmehr eine gewichtete lineare Regression für jeden Punkt mit den entsprechend gewichteten Punkten der Umgebung. - Aus diesen Regressionen wird für jeden Punkt an der Stelle x_i der vorhergesagte Wert $\hat{y}_i$ berechnet.

Robustifizierung

Der nächste Schritt des Verfahrens besteht in der Erzeugung eines Gewichtssystems, welches die "Robustifizierung" erreichen soll, d. h. die vorhergesagten Werte vom übermäßigen Einfluß möglicher Ausreißer bereinigen soll. Hierfür werden die beobachteten Werte der y-Ordinate von den vorhergesagten abgezogen, so daß man die Residuen $e_i = \hat{y}_i - y_i$ für jede Punkt x_i erhält. Aus den Residuen wird der Median e bestimmt. Dann bestimmt man die Gewichte d_i zum Punkt (x_i, y_i) umso kleiner, je größer der Abstand $e_i - e$ ist: dies hat zur Folge, daß "Ausreißer" ein niedrigeres Gewicht erhalten. Mit den neuen Gewichten $\tilde{w}_{ik} = d_i \cdot w_{ik}$ werden nun erneut die lokalen Regressionen gerechnet.

7. Ergebnisdarstellung und Diskussion der laborchemischen Variablen

Wie bereits oben ausgeführt, wurden die in Abschnitt III. 3. erhobenen Daten nicht zuletzt zum Ausschluß von auch subtilen Nebenwirkungen per Computer erfaßt. Nach einer Sichtung dieser Datenmasse - speziell unter diesem Gesichtspunkt - erschien es sinnvoll, sich auf die im folgenden dargestellten Variablen zu beschränken, da sich bei den übrigen Variablen keine pathologischen Veränderungen nachweisen ließen und somit Nebenwirkungen der gemessenen Variablen im Beobachtungszeitraum praktisch ausgeschlossen werden konnten.

Im Rahmen der Zwischenanalyse konnten bei insgesamt 21 Patienten (9 Patienten der Alkoholgruppe, 11 Patienten der chronischen Hepatitisgruppe sowie einem Patienten mit ungeklärter Hepatopathie) die folgenden laborchemischen Variablen einer Auswertung unterzogen werden. Die Auswertung dieser Variablen erfolgte einerseits innerhalb des Gesamtkollektives, andererseits jedoch auch getrennt nach Alkohol- und chronischer Hepatitisgruppe. Innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarb ein Patient (Nr. 5) mit chronisch aggressiver Hepatitis im Leberversagen.

Ausgewertete Variablen

- 7.1 SGOT
- 7.2 SGPT
- 7.3 Albumin
- 7.4 alpha-1-Globulin
- 7.5 alpha-2-Globulin
- 7.6 gamma-Globulin
- 7.7 PCHE
- 7.8 alkalische Phosphatase
- 7.9 Gamma-GT
- 7.10 LDH
- 7.11 MCV
- 7.12 Hämoglobin
- 7.13 Bilirubin

Die Darstellung der Abbildungen erfolgt auf den Seiten 198-299. Die in Höhe des 78. Monats senkrechte Linie markiert den Beginn der Behandlung mit Liv. 52.

7.1:

Abbildung 1 zeigt das SGOT-Gesamtbild in Form eines Streudiagrammes der Gesamtgruppe.

Abbildung 2 zeigt das SGOT-Gesamtbild nach Kurvenglättung entsprechend dem o.g. Verfahren. Es fällt auf, daß etwa zwischen 70. und 75. Monat ein Maximum der SGOT-Werte bei ca. $\log. 1,75$ erreicht wird ($\log. 1,75 = 56,2$). Danach erfolgt ein Abfall der integrierten Kurve.

Abbildung 3 zeigt die SGOT-Werte der chronischen Hepatitisgruppe in Form des Streudiagramms.

Abbildung 4 stellt die SGOT-Werte der chronischen Hepatitisgruppe in Form der Kurvenglättung dar.

Abbildung 5 zeigt wiederum SGOT-Werte der Alkoholgruppe in Form des Streudiagrammas, während Abbildung 6 die gleiche Abbildung in Form der Kurvenglättung ist.

Insgesamt läßt sich bei Würdigung der SGOT-Werte des Gesamtkollektivs, der Hepatitis- sowie der Alkoholgruppe vor und nach Behandlung feststellen, daß die Werte nach Behandlungsbeginn auf niedrigerem Niveau liegen als vor Behandlungsbeginn.

Die Trendwenden der jeweiligen Kurvenverläufe traten jedoch offensichtlich bereits vor Therapiebeginn mit dem Prüfpräparat ein. Inwieweit das Prüfpräparat einen zusätzlichen Einfluß auf diesen Gesamttrend hat, ist z. Zt. schwer beurteilbar, jedoch nicht auszuschließen. Für die hier nicht dargestellten Einzelfallverläufe ließ sich jedoch erkennen, daß es während der Therapie mit dem Prüfpräparat bei einer größeren Anzahl von Patienten zu einer Normalisierung von zuvor längerer Zeit bestehenden pathologischen SGOT-Werten kam.

7.2:

(Abb. 7 - 12) Auch hier gilt wiederum das bereits bei den einzelnen Abbildungen 1 bis 6 Dargestellte. Die Trends des Gesamtkollektivs sowie der chronischen Hepatitisgruppe verlaufen parallel mit denen der SGOT-Werte der jeweiligen Gruppe. Auch bei dieser Darstellung läßt sich feststellen, daß die Werte der Nachbehandlungsperiode unterhalb des Niveaus der Vorbehandlungsperiode liegen.

7.3:

Abbildung 13 zeigt Albuminwerte der Gesamtgruppe in Form des Streudiagramms. Bei Darstellung der Albuminographiken wurde eine quadratische Transformation durchgeführt, die die Rohdaten in eine Verteilung überführen, die normal verteilt oder zumindest symmetrisch ist. Daher die Einheit

$$\left[\frac{x^2}{100} \text{ rel. \%} \right].$$

Abbildung 13 bis 18 zeigen die Trends jeweils getrennt nach den einzelnen Gruppen. Zur Umrechnung der transformierten Albuminwerte seien folgende Werte genannt: Albuminwerte der transformierten Skala von 36 entsprechen Werten von 59,1, der Wert 42 der transformierten Skala entspricht einem Wert von Albumin von 64,8.

Als Trend der verschiedenen Kurven läßt sich ablesen, daß es gegenüber dem Vorbehandlungszeitraum nach Einsetzen der Therapie zu einem Anstieg der Albuminwerte kommt. Dieser ist am ausgeprägtesten in der Alkoholgruppe, in der die Vorbehandlungswerte kurz vor Therapiebeginn ungefähr einem Albuminwert von 57 rel. % entsprechen, am Ende des Zeitraums der Trendanalyse hingegen ein Wert von ca. 65 rel. % erreicht wird.

7.4:

Abbildung 19 bis 24 zeigen die jeweiligen Trendanalysen mit der Variablen alpha-1-Globulin. Es kommt zu einem Abfall der alpha-1-Spiegel, der sich jedoch ohnehin durch die Streudiagramm-Glättung bereits vor Behandlungsbeginn im Normbereich befindet. Bei der chronischen Hepatitisgruppe folgt nach einem initialen Abfall wiederum ein geringfügiger Anstiegstrend, der jedoch, da sowieso innerhalb des Normbereichs, keine größere Bedeutung hat. Die alpha-1-Werte der Alkoholgruppe bewegen sich vor Therapiebeginn am oberen Ende des Normbereichs, um dann kontinuierlich auf niedrigere Werte abzufallen.

7.5:

Die Abbildungen 25 bis 30 beschreiben die jeweiligen Glättungsdiagramme von alpha-2-Globulin entsprechend den einzelnen Gruppen. Hierbei ist zu verzeichnen, daß es bereits vor Therapiebeginn zu einem Abfall der initial leicht erhöhten alpha-2-Werte kommt. Nach Therapiebeginn erfolgt bei der Gesamtgruppe ein leichter Anstieg der alpha-2-Werte, der sich jedoch noch innerhalb des Normbereichs bewegt. Dieser Anstieg der alpha-2-Werte unterbleibt in der Hepatitisgruppe, wobei jedoch auch hier bereits vor Therapiebeginn ein Abfall der alpha-2-Werte zu verzeichnen war. Auch in der Alkoholgruppe erfolgt vor Behandlungsbeginn ein Abfall der alpha-2-Werte, dem ein Anstieg der Werte bis an die Normbereichsgrenze nach Therapiebeginn folgt. Die Werte alpha-1 und alpha-2 bieten somit kein einheitliches Gesamtbild und bedürfen zu einer weiteren Interpretation noch einer längeren Beobachtungszeit.

7.6:

Die Abbildungen 31 bis 36 zeigen das Verhalten der gamma-Globuline im Beobachtungszeitraum. Bei der Gesamtgruppe fällt auf, daß der Therapiebeginn mit einem Abfall der gamma-Globulin-Werte von ca. 22 auf 18 rel. % einhergeht. Bei der Gruppe der chronischen Hepatitis erfolgt gleichfalls dieser Abfall. Ein ähnlicher, aber noch ausgeprägter Abfall zeigt sich nach Therapiebeginn bei der Alkoholgruppe. Die Gammaglobuline als Ausdruck chronisch-entzündlicher Aktivität der Leber scheinen somit ausgesprochen günstig auf die Therapie anzusprechen.

7.7:

Die Abbildungen 37 bis 42 stellen die Diagramme für PCHE dar. Bei der Gesamtgruppe kommt es vor Therapiebeginn zu einem kontinuierlichen Abfall, dem nach Therapiebeginn ein Anstieg folgt.

Diese Variable (PCHE) fällt für beide Gruppen unterschiedlich aus: Während PCHE der chronischen Hepatitisgruppe nach einem kurzen Niveau vor und nach Therapiebeginn einen Abfall aufweist, zeigt die Abbildung 42 bei der Alkoholgruppe nach Therapiebeginn einen deutlichen Anstieg dieser Variablen.

7.8:

Die Abbildungen 43 bis 48 zeigen das Verhalten der alkalischen Phosphatase. Bei der Gesamtgruppe kommt bei der Kurvenglättung nach einem Abfall bereits vor Therapiebeginn ein leichter Anstieg innerhalb des Normbereiches nach Therapiebeginn zum Ausdruck. Interessant ist, daß diese ansteigende Tendenz wohl durch das Verhalten der Hepatitis-

gruppe, wie Abbildung 46 zeigt, geprägt ist, die nach Therapiebeginn einen Anstieg der Werte der alkalischen Phosphatase aufweist. Anders verhält sich die Alkoholgruppe, bei der es zwar ebenfalls zu einem Anstieg der Werte der alkalischen Phosphatase nach Therapiebeginn kommt, dem jedoch wiederum ein steiler Abfall unterhalb des Niveaus kurz vor Therapiebeginn folgt. Die geglätteten Kurven bewegen sich jedoch alle im Normbereich, so daß weitergehende Interpretationen kaum möglich sind.

7.9:

Die Abbildungen 49 bis 54 zeigen den Verlauf der Streudiagramme bzw. Glättungskurven für Gamma-GT.

Bei der Glättung kommt es nach einem Abfall der Gamma-GT-Werte des Gesamtkollektivs bereits vor Therapiebeginn wiederum zu einem leichten Anstieg nach Therapiebeginn, der jedoch zu geringfügig für weitergehende Interpretationen ist. Ähnliche Trends zeigen auch beide anderen Gruppen. Die Bewertung der jeweiligen Trends ist jedoch dadurch eingeschränkt, daß sich sowohl Vor- wie auch Nachbehandlungswerte ohnehin im pathologischen Bereich bewegen und somit keine wesentlichen Veränderungen im Zusammenhang mit der Therapie zu verzeichnen sind (log. 1.7 = 50.1, log. 1.5 = 44.7).

7.10:

Die Abbildungen 55 bis 60 zeigen das Verhalten der LDH bei den verschiedenen Gruppen. An der Gesamtgruppe erfolgt zwar ein gewisser Abfall bereits vor Therapiebeginn, der von einem geringfügigen Anstieg gefolgt ist; jedoch sind derartige Unterschiede für eine Interpretation zu geringfügig. Ähnliches gilt für die Gruppe der chronischen Hepatitiden.

In der Alkoholgruppe erfolgt der Abfall der LDH bereits vor Therapiebeginn , so daß weiterreichende Interpretationen nicht möglich sind ($\log. 2.20 = 158.5$, $\log. 2.25 = 177.8$, $\log. 2.40 = 251.2$).

7.11:

Die Abbildungen 61 bis 66 zeigen die Kurvenverläufe für die Variable MCV bei den verschiedenen Gruppen. Bei der Gesamtgruppe ergibt sich ein geringfügiger Abfall des MCV nach Therapiebeginn, der sich innerhalb der Normbereichsgrenzen für MCV bewegt. (Die Lücke in der Kurve zwischen ca. dem 55. und 65. Monat ist durch den Maßstab der Darstellungsform bedingt.)

Innerhalb der Gruppe chronische Hepatitiden erfolgt zunächst auch ein geringfügiger Abfall, der von einem Wiederanstieg des MVC, jedoch innerhalb der Normbereichsgrenzen, gefolgt ist. Lediglich innerhalb der Alkoholgruppe zeigt die Kurvenglättung einen nennenswerten Abfall des MCV-Spiegels nach Therapiebeginn. Durch das gegensätzliche Verhalten beider Gruppen ergibt sich in der Gesamtgruppe daher kein nennenswerter Unterschied.

7.12:

Die Abbildungen 67 bis 72 zeigen die Kurvenverläufe für Hämoglobin. Bereits in der Gesamtgruppe fällt der vor Therapiebeginn zu verzeichnende Abfall des Hämoglobins auf, der nach Therapiebeginn in einen Anstieg umschlägt. Dieser Trend läßt sich auch bei der Gruppe chronische Hepatitis verfolgen, ist jedoch in der Alkoholgruppe eher noch ausgeprägter.

7.13:

Die Abbildungen 73 bis 78 zeigen das Verhalten des Bilirubins bei der Gesamtgruppe, der Hepatitisgruppe sowie der Alkoholgruppe. Während es bei der Hepatitisgruppe nach Therapiebeginn zu einem Anstieg des Bilirubins von ca. 1,1 auf 2,2 kommt, findet sich bei der Alkoholgruppe nach Therapiebeginn ein Abfall der Bilirubinspiegel von ca. 1,3 auf ca. 0,85. Während der Abfall des Bilirubins in der Alkoholgruppe streng mit dem Beginn der Therapie mit dem Prüfpräparat zusammenfällt, kann nicht eindeutig entschieden werden, ob der bereits vor Therapiebeginn nachweisbare, tendenziell leichte Anstieg des Bilirubin in der Hepatitisgruppe sich durch das Prüfpräparat weiter verstärkt hat, oder ob es nur zu einer Fortsetzung dieses Trends auch unabhängig von der Therapie mit dem Prüfpräparat kommt. Zur Entscheidung dieser Frage sind sicherlich noch längere Verläufe bzw. weitere Studien notwendig.

7.14 Diskussion der Ergebnisse:

Die bei der Analyse betrachteten Laborvariablen zeigen kein einheitliches Bild. Einen günstigen Verlauf zeigen unter Liv. 52 Therapie die Werte von Albumin, gamma-Globuline sowie das Hämoglobin und in der Alkoholgruppe zusätzlich die Werte von MCV, PCHE und Bilirubin. Diese Befunde sollten wohl im Zusammenhang mit den im folgenden Abschnitt dargestellten Veränderungen der klinische und subjektiven Variablen gesehen werden.

Folgendes erscheint besonders interessant und stimmt mit den in der Literatur aufgeführten Beobachtungen überein:

1. Die Syntheseleistung der Leber bessert sich im Beobachtungszeitraum wesentlich (Albuminsynthese in allen Gruppen, PCHE in der Alkoholgruppe). Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit der Verminderung der Aszites bei der Mehrzahl der Patienten mit diesem Merkmal.
2. Der Hämoglobinspiegel steigt deutlich in allen Gruppen an. Es ist möglich, daß die ausgeprägte Besserung des Leistungszustandes und der Abgeschlagenheit hiermit in Verbindung gebracht werden kann.
3. Die Gammaglobuline als Ausdruck chronisch entzündlicher Aktivität der Leber sinken in den Normbereich ab.
4. MCV in der Alkoholgruppe als subtiler Indikator einer alkoholtoxischen Wirkung ist rückläufig. Ebenso ist der Bilirubinspiegel in dieser Gruppe rückläufig.

Von den bereits vor Therapiebeginn im Normbereich befindlichen Laborwerten blieben unverändert die LDH, die alkalische Phosphatase, sowie die alpha 1 - und alpha 2-Globuline.

Kein Einfluß war auf das Verhalten der gamma-GT zu erkennen, die sich sowohl vor, wie auch unter Therapie im pathologischen Bereich bewegte.

Ob Liv. 52 zusätzlich einen günstigen Einfluß auf die Werte von SGOT und SGPT bei Betrachtung der Kurvenglättung ausübte, kann derzeit weder bejaht noch ausgeschlossen werden, da es bereits vor Therapiebeginn zu einem tendenziellen Abfall der Werte von SGOT und SGPT kam. Auf die Tatsache, daß Liv. 52 bei einer größeren Anzahl von Patienten mit zuvor regelmäßig erhöhten Transaminasen bei Betrachtung von Einzelverläufen günstig wirkte, wurde bereits hingewiesen.

In der Hepatitisgruppe war ein geringfügiger Abfall der PCHE sowie ein leichter Anstieg des Bilirubin erkennbar.

Inwieweit der Verlauf von PCHE und Bilirubin in der Hepatitisgruppe auf die Einnahme des Prüfpräparates zurückgeführt werden kann, bleibt abzuwarten; endgültige Aussagen diesbezüglich sind sicherlich erst durch Untersuchungen mit größeren Fallzahlen möglich.

8. Ergebnisdarstellung und Diskussion der klinischen und subjektiven Variablen

Für die Einzeldarstellung der Variablen wurden z. T. zwei verschiedene Aufstellungen gewählt: Auf der ersten Form der Darstellung (z. B. Abb. 79) ist zunächst am linken oberen Rand oberhalb der jeweiligen Tabelle dargestellt, um welche Gruppe es sich bei der nachfolgenden Tabelle handelt. Prinzipiell ist auch hier wiederum die Zeit vor Behandlungsbeginn mit dem Prüfpräparat (= "Vorbehandlung"), der Zeit während der Therapie (= "Nachbehandlung") gegenübergestellt. Unterhalb dieser Grobeinteilung folgt die jeweilige Variable und anschließend die entsprechenden Antwortmöglichkeiten während der drei Messungen vor Beginn bzw. während der Therapie.

In der äußersten linken Spalte sind die Patientennummern, die in der Zwischenauswertung berücksichtigt wurden, dargestellt (M = Mischätiologie, d. h. Alkohol + Hepatitis, H = chronische Hepatitis, U = unbekannte Ätiologie). Die dritte Spalte ("P" bzw. "0") bedeutet, daß der jeweilige Patient bei mindestens einer der ausgewählten Variablen einen pathologischen Befund bot (= P) oder aber, daß bei den betrachteten Variablen bei diesem Patienten keinerlei pathologische Werte nachzuweisen waren (= 0).

Aus den erhobenen Befunden wurden in der Zeile "Summen" die entsprechenden Antworten/Befunde addiert. Darunter folgen die Berechnungen der entsprechenden Prozentualsummen.

Eine weitere Form der Darstellung wurde für die Abb. 81 B, 85 B, 90 B, 91 B, 98 B sowie 99 B gewählt: Die Ergebnisse wurden hier mit dem Test nach McNemar (mit kontin. Korrektur), dem Vorzeichentest nach Dixon und Mood sowie dem Paardifferenztest nach Wilcoxon errechnet. Meßzeitpunkt 1 vergleicht den 1. Wert der Vorbehandlungsperiode mit dem 1. Wert nach Behandlungsbeginn, analog Meßzeitpunkt 2 und 3.

Den Abb. 79-99 sind die entsprechenden Einzelergebnisse zu entnehmen. Abb. 100 faßt diese nochmals, abgesehen von der Variablen "Leistungszustand", in einer Tabelle zusammen.

Abb. 101 schließlich zeigt Befunde von Patienten, bei denen ausschließlich pathologische Angaben während der Zeit vor Behandlungsbeginn zu erheben waren. Die Anzahl der jeweils berücksichtigten Patienten ist in der Spalte "Gruppe" in Klammern aufgeführt.

Ausgewertete Variablen

8.1 Aszites (Abb. 79 und Abb. 81 B)

Die Zahl der Patienten mit Aszites ging durch die Therapie mit Liv. 52 von zuvor 42,9 % auf 1,6 % zurück. (Die χ^2 - und p-Werte sind der Abb. 81 B, linke Spalte zu entnehmen; die Veränderungen sind gesichert auf dem p 0,02-Niveau.) Dieses an sich schon deutliche Therapieergebnis gewinnt noch dadurch an Bedeutung, daß alle Patienten vor Therapiebeginn mit Liv. 52 ohne ausreichenden therapeutischen Erfolg gegenüber Aszites diuretisch behandelt worden waren. Ob die auf die Liv. 52-Therapie folgende deutliche Aszitesreduktion nun auf die erhöhte Albuminkonzentration im Serum oder auf einen zusätzlichen Angriffspunkt des Präparates an den Nieren zurückzuführen ist, kann zur Zeit noch nicht entschieden werden;

vielleicht sind auch mehrere Faktoren gleichzeitig hieran beteiligt.

8.2 Blutungsdiathese (Abb. 80, 81 A u. B) u. Meteorismus (Abb. 84, 85 A, 85 B)

Die Blutungsdiathese konnte deutlich reduziert werden (Chi^2 - und p-Werte siehe Abb. 81 B, rechte Spalte). PII, Quickwert und Thrombocyten waren, wie aus hier nicht dargestellten Messungen zu ersehen, an diesen Veränderungen wohl nicht maßgeblich beteiligt. Entweder kam der Therapieerfolg durch eine vermehrte Produktion von Gerinnungsfaktoren zustande, oder – was wahrscheinlicher zu sein scheint – durch eine verbesserte Leberdurchblutung. Diese These stützt sich auf experimentelle Untersuchungen indischer und deutscher Autoren (z. B. Förster, 1981), die eine bessere Perfusion der Leber unter Liv. 52-Therapie sahen; eine Abnahme des Pfortaderhochdruckes wäre daher denkbar. Hierfür spräche auch die Verminderung der Variablen "Meteorismus" um fast 50 % (Abb. 84 und 85, Chi^2 - und p-Werte siehe Abb. 85 B, rechte Spalte), die gleichfalls einen der klinischen Indikatoren für einen Pfortaderhochdruck darstellt. Ob die in vitro beobachtete Hemmung humaner Embryofibroblasten (Adelmann-Grill, 1983) eine Wirkung von Liv. 52 auch in vivo widerspiegelt (und somit durch gesteigerten Bindegewebsabbau in der Leber auch an einer Abnahme der portalen Hypertension beteiligt wäre), müßte durch weiterführende tierexperimentelle und klinische Untersuchungen geklärt werden.

8.3 Leberhautzeichen (Abb. 82, 83, 85 B)

Bisher besteht kaum eine Erklärungsmöglichkeit, auf welche Weise die Abnahme bei dieser Variablen eben-

falls um ca. 40 % zustande kommen könnte (Chi^2 - und p-Werte siehe Abb. 85 B, linke Spalte); allerdings erscheint es wahrscheinlich, daß diese Verminderung auf die Verbesserung der gesamten metabolischen und allgemein klinischen Situation des Patienten zurückzuführen ist. In diesem Zusammenhang ist eine Fallbeobachtung erwähnenswert: Eine bei dieser Zwischenanalyse nicht berücksichtigte Patientin verlor ihre seit Jahren bestehenden allergische Diathese nach ca 2-monatiger Einnahme des Prüfpräparates. Eine spezifische Wirkung des Prüfpräparates bei verschiedenen Hauterkrankungen wird auch von indischen Autoren berichtet (z. B. Behl, 1972 u. Punshi, 1970).

Die Klärung der Frage, ob somit Liv. 52 eine spezifische pharmakodynamische Wirkung auch an der Haut entfaltet oder ob diese Wirkungen über die oben diskutierten Wirkmechanismen zustande kamen, bleibt weiteren Studien vorbehalten.

8.4 Appetit (Abb. 86,87,90 B), Abgeschlagenheit (Abb. 88-90 A u. B) und Leistungszustand (Abb. 91 - 93)

Für die Variable "Leistungszustand" wurde der in der Medizin weithin gebräuchliche Schlüssel nach Karnofsky (Karnovsky, 1948) benutzt. Die einzelnen Scorewerte sind den Abb. 91-93 zu entnehmen.

Die Darstellung der Variablen Leistungszustand erfolgte mit Hilfe von Kontingenztafeln, die folgendermaßen zu lesen sind:

Die Zeilen- und Spaltennummern (1 - 5) entsprechen der am Prüfbogen angegebenen Ausprägung (Score) des Merkmals.

Die Zeilensummen geben die Anzahl der Patienten wieder, die vor der Behandlung das Merkmal in einer bestimmten Ausprägung hatten; die Spaltensummen geben

die Anzahl der Patienten wieder, die nach der Behandlung das Merkmal in der entsprechenden Ausprägung hatten; somit zeigt die letzte Spalte die Anzahl der Patienten mit den Score-Werten vor Behandlung, die unterste Zeile zeigt die Spaltensummen der Score-Werte der Patienten nach Behandlungsbeginn. Dies erfolgte jeweils zu den drei Meßzeitpunkten.

Im Tabellenkörper wird auf der Diagonalen mit den Indizes 1.1, 2.2, 3.3, 4.4 und 5.5 die Anzahl der Patienten wiedergegeben, die sich von vor der Behandlung gegenüber nach der Behandlung in ihrer Merkmalsausprägung nicht verändert haben.

Alle Zahlen rechts dieser Diagonalen stellen Verschlechterungen dar, und zwar eine Verschlechterung des Ausprägungsgrades nach der Behandlung in bezug auf den Ausprägungsgrad vor der Behandlung.

Links der Diagonalen sind die entsprechenden Verbesserungen zu finden. Getestet wurde nach dem Vorzeichentest nach Dixon und Mood die Hypothese: Summe der Verschlechterung ist gleich Summe der Verbesserungen (ohne Berücksichtigung der einzelnen Merkmalsausprägungen).

Auch bei diesen Variablen, die gemeinsam betrachtet werden müssen, imponiert die ausgesprochene Verbesserung der Befunde nach Behandlungsbeginn mit dem Prüfpräparat. Die einzelnen Werte sind den entsprechenden Tabellen zu entnehmen. Um eine bessere Beurteilungsmöglichkeit der bei chronischen Lebererkrankungen oftmals herabgesetzten "Befindlichkeit" des Patienten zu ermöglichen, wurde diese nicht selten problematische Einschätzung in die bezeichneten drei Variablen aufgespalten.

Hierbei zeigen die Variablen in der Gesamtgruppe, sowie in der Gruppe Mischätiologie (Alkohol und Hepatitis kombiniert) und chronische Hepatitis ein ähnliches Bild.

Die erhebliche Zunahme des Appetits, die Verbesserung des Leistungszustandes sowie eine Abnahme der "Abgeschlagenheit" um ca 80 % in der Gruppe Mischätiologie sowie um 50 % in der Gruppe chronische Hepatitis steht weiterhin im Einklang mit den Ergebnissen einer großen Anzahl indischer Autoren.

Ob diese Effekte durch Anstieg von Albumin und Hämoglobin und durch Abnahme der Gammaglobuline entstehen, oder aber zusätzliche zentrale (zentrale Appetitsteigerung?) und/oder intestinale (verbesserte Resorptionsleistung) Faktoren zum Tragen kommen, bleibt zunächst ungewiß. Für eine verbesserte Resorption sowie eine effizientere Ausnutzung der Nährstoffe sprechen verschiedene, bei der Sichtung der indischen Literatur besprochene Ergebnisse. Dennoch bleibt auch die endgültige Klärung dieser Fragen weiteren experimentellen und klinischen Untersuchungen vorbehalten.

8.5 Lebergröße (Abb. 98 A u. B) und Leberkonsistenz (Abb. 99 A u. B)

Die Lebergröße wurde perkutorisch in cm in der Medioclavikularlinie ermittelt, für die Bewertung der Leberkonsistenz siehe den Schlüssel Abb. 99 A.

Die Interpretation der Veränderungen von Lebergröße und Leberkonsistenz muß mit Zurückhaltung erfolgen, da einerseits die Lebergröße bei verschiedenen Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten bereits vor Therapiebeginn unterschiedliche Werte aufwies, andererseits die Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung der Leberkonsistenz bei der Mehrzahl der Patienten keine Veränderungen zeigten. Dennoch war bei 6 bzw. 7 Patienten bei den verschiedenen Meßzeitpunkten eine

Tendenz zur "Erweichung" mit einer Veränderung der Härtegrade der Leber festzustellen. Auch bei der variablen Lebergröße kommt es zu einer geringgradigen Verkleinerung der Leber im Verlauf der Behandlung mit Liv. 52. Die Ergebnisse sind bei Vergleich der Lebergröße zwischen dem 3. Wert der Vorbehandlungsperiode mit dem 3. Wert der Behandlungsperiode sowie bei Vergleich der über die Vorbehandlungsperiode bzw. Nachbehandlungsperiode gepoolten Daten gesichert auf dem Signifikanzniveau 0,005 bzw. 0,0086. Für entsprechende Veränderungen der Variablen Leberkonsistenz siehe Abb. 99 B.

Die Bedeutung dieser Befunde liegt weniger in der numerischen Ausprägung als vielmehr in der gleichfalls bei anderen Variablen beobachteten Tendenz zur Normalisierung der Gesamtfunktion der Leber.

8.6 Diskussion der Ergebnisse

Abgesehen von den Variablen "Splenomegalie" (Abb. 96) und "Umgehungskreislauf äußerlich" (Abb. 97), bei denen sich keine Veränderungen zwischen der Zeit vor und nach Behandlungsbeginn mit dem Prüfpräparat nachweisen ließen und bei denen die pathologischen Befunde somit unbeeinflusst blieben, wiesen alle anderen betrachteten Variablen z. T. sehr deutliche Verbesserungen auf. Bei "Obstipation" (Abb. 95) und "Encephalopathie" (Abb. 94) waren allerdings zu wenig pathologische Befunde in der Zeit vor Behandlungsbeginn zu erheben, als daß hierbei eine weiterreichende Interpretation möglich wäre.

IV. Zusammenfassende Übersicht

Da für die Mehrzahl chronischer Lebererkrankungen keine wirksame spezifische Pharmako-Therapie verfügbar ist, andererseits aber bei der großen Zahl von Patienten mit chron. Erkrankungen der Leber jedes von der rationalen Überlegung her prüfenswerte therapeutische Konzept einer kritischen wissenschaftlich-exakten Untersuchung zugeführt werden sollte, sahen wir uns veranlaßt, das eingangs definierte und in Indien und manchen anderen asiatischen und inzwischen auch europäischen Ländern bereits in das therapeutische Rüstzeug aufgenommene pflanzliche Mischpräparat auf allfällige günstige therapeutische Wirkung bei entsprechenden Patienten mit chronischen Erkrankungen der Leber zu testen.

Die Prüfung bezog sich auf zwei voneinander unabhängige Prüfverfahren:

1. wurde in einem Tierversuch die hepatocytenprotektive Wirkung der Substanz unter verschiedenen quantitativ objektivierbaren Schädigungseinwirkungen untersucht,
2. wurde das Prüf-Präparat bei 21 Patienten mit aetiopathogenetisch verschiedenartigen und unterschiedlich schweren chronischen Lebererkrankungen bezüglich seiner therapeutischen Wirkung geprüft und nach allfälligen nachteiligen Wirkungen (Nebenwirkungen) gefahndet.

Für diese klinische Studie des Versuches wurden 21 Patienten ausgesucht, die zum Teil seit mehrere Jahren, zumindest seit mehreren Monaten von uns betreut und unter verschiedenartigen therapeutischen Anwendungen gestanden hatten. Bei allen Patienten war die Diagnose der chronischen Lebererkrankung histologisch, bzw. laparoskopisch gesichert, z. T. durch Verlaufsbiopsien auch über längere Zeit dokumentiert, was eine Art "intraindividuelle" Kontrolle gestattete.

Bei der Auswahl der Kranken war besonderer Wert auf eine lange, kontrollierte Vor-Periode gelegt worden, damit klinisches Krankheitsbild und biochemische Pathologie in ihrem Verhalten während der Anwendung der Prüfsubstanz objektiver beurteilbar wurde. Vor Behandlungsbeginn wurden bis zu 10 zeitlich unterschiedliche Untersuchungen mit jeweils umfangreichen biochemischen und immunologischen bzw. virusserologischen Testen durchgeführt und diesen Parametern ebenfalls bis 10 Kontroll-Parameter nach Beginn und während des Verlaufs der Behandlung gegenübergestellt.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach einem mathematisch-statistischen Modell, das eine Trend-Analyse gestattete.

Die Krankheitsgruppen unterteilten sich wie folgt:

- a) Folgezustände alkohol-toxischer Leberschädigung, bzw. Kombinationsschädigungen der Leber durch Alkohol und koexistente Noxen (Misch-Ätiologie).
- b) 11 Patienten mit chronischer Hepatitis, davon 6 mit histologischem Typ der chronisch-aggressiven Variante und 5 mit chronisch-persistierender Hepatitis.
- c) Daneben wurde noch 1 Patient mit konstant erhöhter Aktivität der gamma-GT in das Prüfkollektiv aufgenommen.

Neben der Anwendung von Liv. 52 wurden die Patienten mit den bei den jeweiligen Erkrankungen der Leber üblichen, symptomatischen therapeutischen Maßnahmen behandelt, wobei darauf geachtet wurde, daß nach Beginn der Behandlung mit dem Prüf-Präparat die jeweilige Medikation nicht geändert wurde.

Die laborchemischen Variablen waren wie folgt gewählt worden:

1. Virusserologische Befunde: HBs-Ag, Anti-HBs, HBe-Ag, Anti-HBe, Anti-HBc, Anti-HAV-IgM + IgG, Anti-HAV-IgM.
2. Leberbezogene Laborparameter: SGOT, SGPT, LDH, gamma-GT, Bilirubin, Cholinesterase, Prothrombin, PTT, Gesamteiweiß, Prae-Albumin, Albumin, alpha-1-Globuline, alpha-2-Globuline, beta-1-Globuline, beta-2-Globuline, gamma-Globuline. Alkalische Phosphatase, dazu die quantitativ bestimmten Immun-Globuline IgA, IgM und IgG, das alpha-Fetoprotein, antinukleäre Antikörper, antimitochondriale Antikörper und antimuskuläre Antikörper.

Sonstige Variablen waren Hgb, HKT, Blutbild und Differentialblutbild, MCV, MCH, MCHC, Triglyceride, Cholesterin, Harnstoff, Harnsäure, Natrium, Kalium, S-Eisen, S-Zucker, Kreatinin.

Von den klinischen Befunden wurden die Lebergröße, die Konsistenz der Leber, allfällige Milzvergrößerung, Leberhautzeichen, Umgehungskreislauf, Encephalopathie-Symptome, Meteorismus, Blutungsdiathese und Ascites mitbewertet.

Von den subjektiven Beschwerden wurden in die Versuchsanordnung mit hereingenommen: Leistungszustand, allfällige Abgeschlagenheit, Appetit, Stuhlverhalten, Psyche.

Wie einleitend genannt, wurden als Vorbehandlungswerte der laborchemischen Befunde die jeweils 10 letzten verfügbaren Werte vor Behandlungsbeginn ausgewählt. Die Abstände der einzelnen Untersuchungen untereinander betrugen in der Regel nicht weniger als vier Wochen.

In der Behandlungsperiode wurden die Meß-Zeitpunkte auf maximal 10 Einzelmessungen beschränkt.

Bei den tierexperimentellen Untersuchungen wurden Ratten mit unterschiedlichen Dosen Alkohol intoxikiert und dabei die SGOT- und SGPT-Werte in vitro und in vivo bei zusätzlicher Gabe von Liv. 52 untersucht. Darüberhinaus wurden die Hepatocyten-Volumina gemessen und die DNA-Synthese-induzierende Wirkung von Alkohol überprüft.

Nebenwirkungen wurden während der gesamten Beobachtungszeit und während der folgenden Monate bei keinem Patienten beobachtet.

Bei der Auswertung der Labor-Variablen ergab sich kein einheitliches Bild. Grundsätzlich scheint aber unter Therapie mit Liv. 52 ein Anstieg der Albumin-Werte, sowie des Hgb eindeutig und reproduzierbar zu sein.

Bei rekonstruierender, grobklinischer Würdigung der ausgewerteten Daten und auf dem Hintergrund der klinischen Beobachtung scheint als vorläufiges Ergebnis folgende Aussage möglich:

1. Die Synthese-Leistung der Leber bessert sich im Beobachtungszeitraum wesentlich (Albumin-Synthese in allen Gruppen, Cholinesterase in der Alkohol-Gruppe). In diesem Zusammenhang ist auch das Verschwinden des Ascites bei der Mehrzahl der behandelten Patienten zu deuten.
2. Bei allen Gruppen kam es zu einem Anstieg des Hgb-Wertes. Inwieweit die Besserung des subjektiven Befindens und die Zunahme der Leistungsfähigkeit und vor allem das Verschwinden der häufig geklagten Abgeschlagenheit hiermit in Verbindung gebracht werden kann, ist zumindest einer Diskussion würdig.
3. Bei knapp 50 % der Patienten kam es zu einer Abnahme der vorher erhöhten gamma-Globulinwerte. Bei einem Großteil war eine Rückbildung bis zum Normalbereich erkennbar. Diese Rückbildung hat seither angehalten.

Die bereits vor Therapiebeginn im Normbereich liegenden Laborwerte veränderten sich unter der Behandlung mit Liv. 52 nicht weiter.

Das Verhalten der gamma-GT ließ keine Einwirkung der therapeutischen Anwendung auf diesen Parameter erkennen.

Bei 3 Patienten haben sich während der Beobachtungszeit (über 2 Jahre) die laborchemischen Befunde, die vorher hochpathologisch gewesen waren, völlig normalisiert. Bei diesen Patienten kam es auch zu einer völligen Rückbildung (dauerhaft) des Ascites. Es muß hier erwähnt werden, daß diese 3 Patienten seit über 2 Jahren mit wechselnd schwerem Ascites erkrankt waren und alle therapeutischen Ansätze nur im Zusammenhang mit massiver diuretischer Therapie ein jeweils mehr oder weniger vollständiges Ausscheiden des Ascites ermöglichten. Zuletzt war auch mit diesen Maßnahmen keine völlige Freiheit von Ascites mehr erzielt worden.

Die alkoholtoxische Leberschädigung mit gefolgter chronischer Lebererkrankung scheint somit eine Indikation für Liv. 52 zu werden; bei der chronischen virus-assoziierten und der chronisch immun-assoziierten Hepatitis kam es unter dieser Behandlung zu einer teilweise Besserung von Leberparametern. Da jedoch unsere Untersuchungen noch nicht endgültig abgeschlossen sind, kann zu dieser Fragestellung auch noch kein endgültiges Urteil abgegeben werden.

Parallel zu der hier mitgeteilten Patientengruppe wurde das Präparat bei weiteren 10 Patienten über 2 Jahre einer Prüfung unterzogen. Es handelte sich um 5 Patienten mit histologisch und laparoskopisch gesicherter Leberzirrhose

(Misch-Ätiologie) und um 3 Patienten mit mäßig aktiver, nicht aggressiver chronisch-persistierender, bzw. portaler Hbs-Ag-positiver Hepatitis, bei denen anamnestisch gleichzeitig eine alkoholische Schädigungs-Komponente angenommen werden mußte. Bei allen Zirrhose-kranken Patienten kam es nach 3 - 6monatiger Behandlung (3 mal 4 Tabletten) zu einer deutlichen Besserung des subjektiven Befindens und zu einer entscheidenden Verbesserung der biochemischen Pathologie. Diese Besserung hat bei allen 5 Zirrhose-Kranken angehalten, z. T. liegen die Leberwerte seit über einem Jahr völlig im Normbereich. Ein Patient aus dieser Gruppe verstarb jedoch an den Folgen eines Herzinfarktes, nachdem sein früher vorhandener arterieller Bluthochdruck, der vor Jahren zu einer KHK mit klinischen Stenocardie-Symptomen geführt und eine Bypass-Operation nötig gemacht hatte, nach mehrjähriger spontaner Drucksenkung infolge der Zirrhose seit der Besserung, bzw. Normalisierung der Leberfunktion wieder angestiegen war.

Im Gegensatz zu diesen alkoholtoxischen Zirrhose-Kranken war bei den Patienten mit einer in Gang befindlichen chronischen Hepatitis - mit einer Ausnahme und abgesehen von den aufgeführten Leberparametern - keine durchschlagende Besserung des krankhaften Geschehens erzielbar. Bei keinem dieser Patienten war jedoch unter der Behandlung eine Verschlechterung eingetreten.

Die Fertigstellung der Analyse der klinischen und biochemischen Daten erfolgte im Herbst 1982, die Endfassung dieser Arbeit im Dezember 1983. Aus diesem Grund ist es erwähnenswert, daß sich alle mit liv. 52 behandelten Patienten bis Dezember 1983 unter ständiger weiterer klinischer und biochemischer Kontrolle befanden. Hierbei traten bezüglich der in dieser Arbeit getroffenen Aussagen keine bemerkenswerten neuen Gesichtspunkte auf, auch zeigten sich bei der weiteren Beobachtung keinerlei Hinweise über unerwünschte Nebenwirkungen.

Da diese Patienten z. T. über längere Zeit, manchmal über mehrere Jahre mit verschiedenen therapeutischen Anwendungen betreut worden waren, ohne daß eine entscheidende Besserung eingetreten war, deutet die jetzt beobachtete Befundbesserung auf eine Medikamenten-assoziierte Besserung hin. Trotzdem sollte man dieses Präparat durch weitere, in einem größeren Rahmen und an mehreren Zentren durchzuführende Untersuchungen auf seine Wirkung bei chronischen Erkrankungen der Leber überprüfen. Die hier erkennbaren Trends, d. h. die Indikationsgruppen (alkoholtoxische Schädigungen, Zirrhosen) gestatten dabei von vornherein eine gezieltere Auswahl zu prüfender Gruppen.

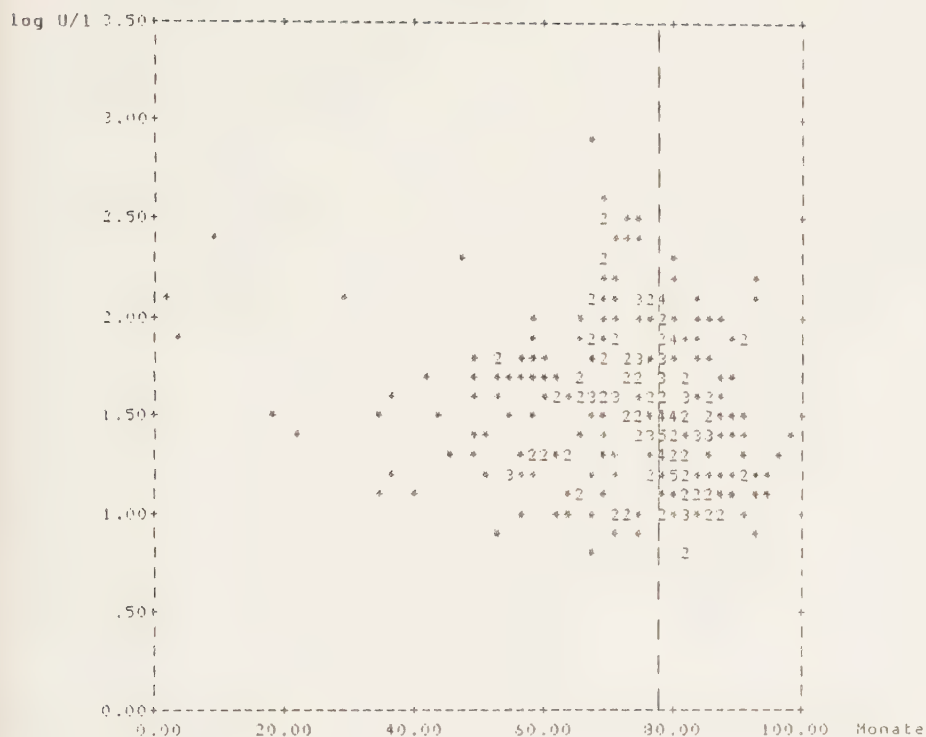


Abb. 1

SGOT Gesamtkollektiv

Streudiagramm

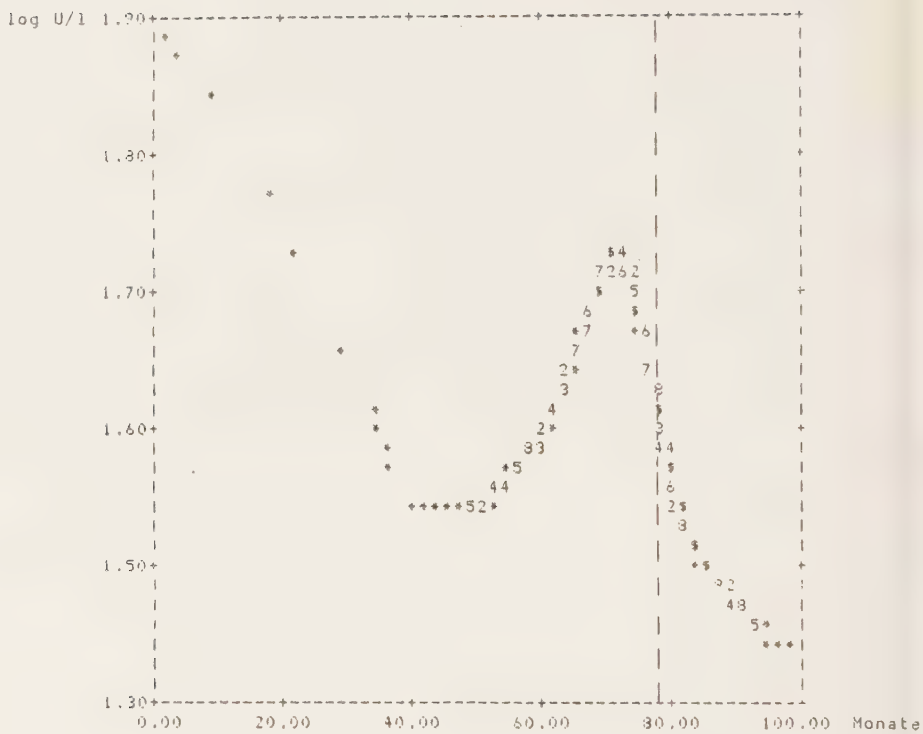


Abb. 2

SGUT Gesamtkollektiv

Kurvenglättung .

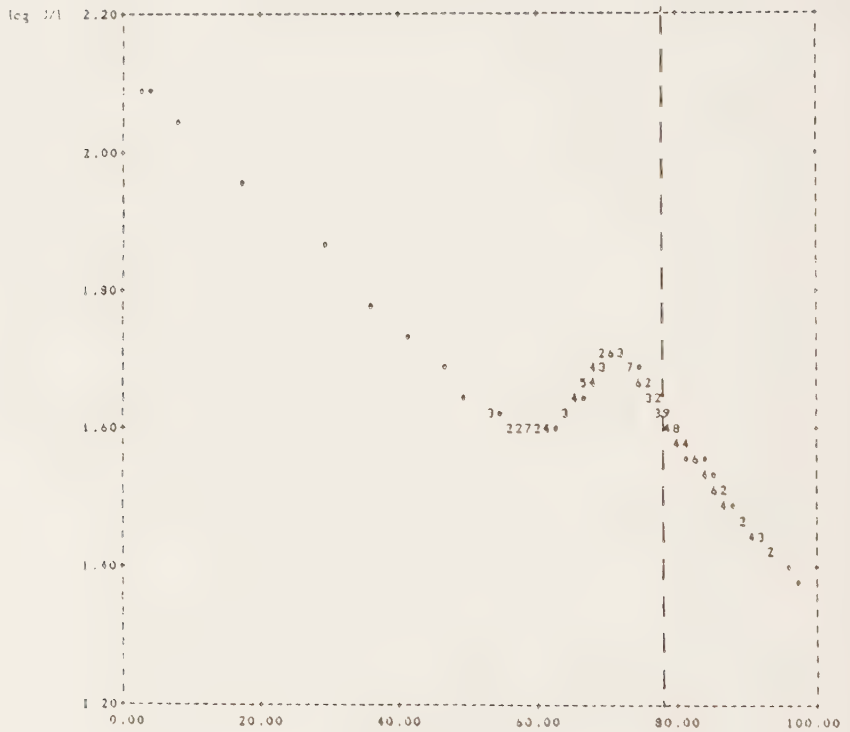


Abb. 4

SGT Hepatitisgruppe
Kurvenglättung

Monate

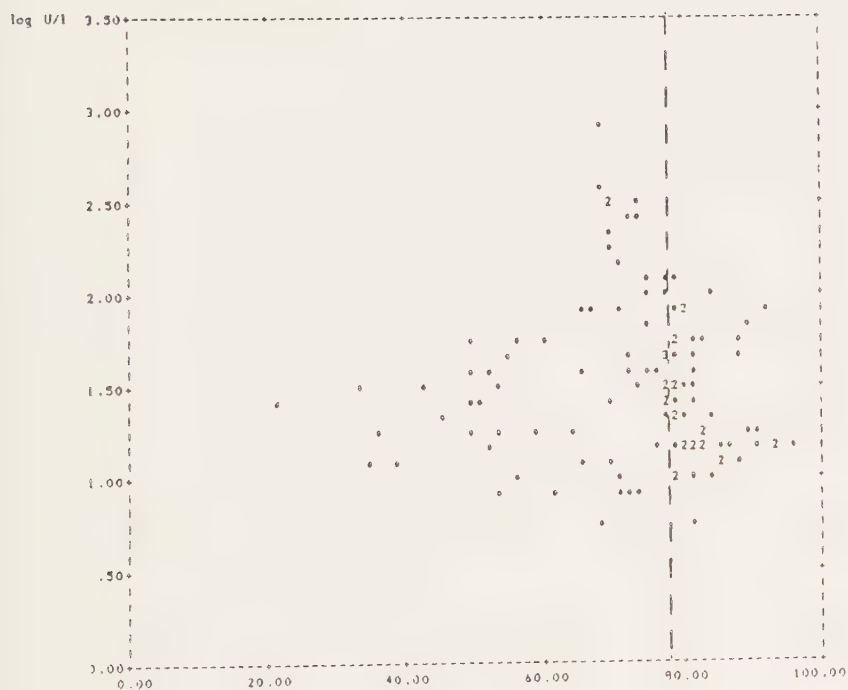


Abb. 5

SGOT Alkoholgruppe
Streudiagramm

Mon 116

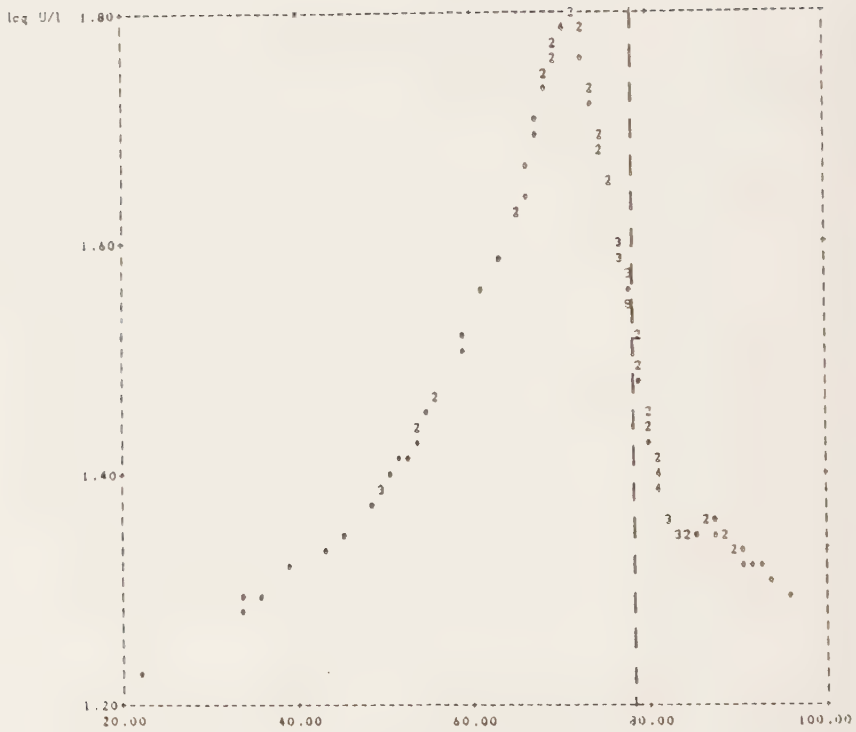


Abb. 6

SGOT Alkoholgegruppe
Kurvenglättung

lucate

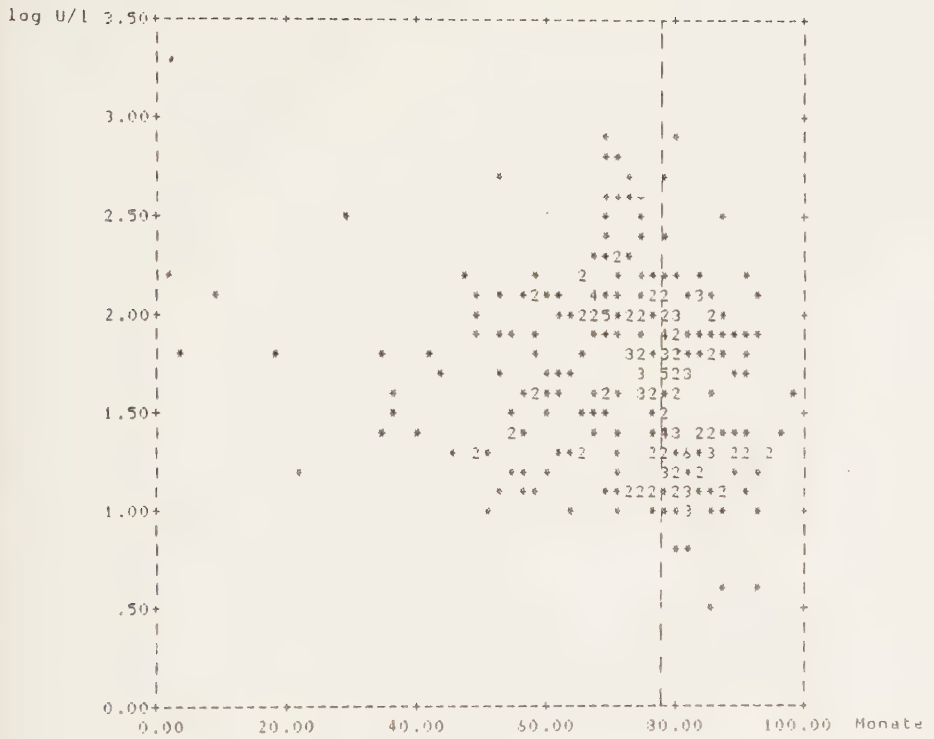


Abb. 7

SGPT Gesamtkollektiv

Streudiagramm

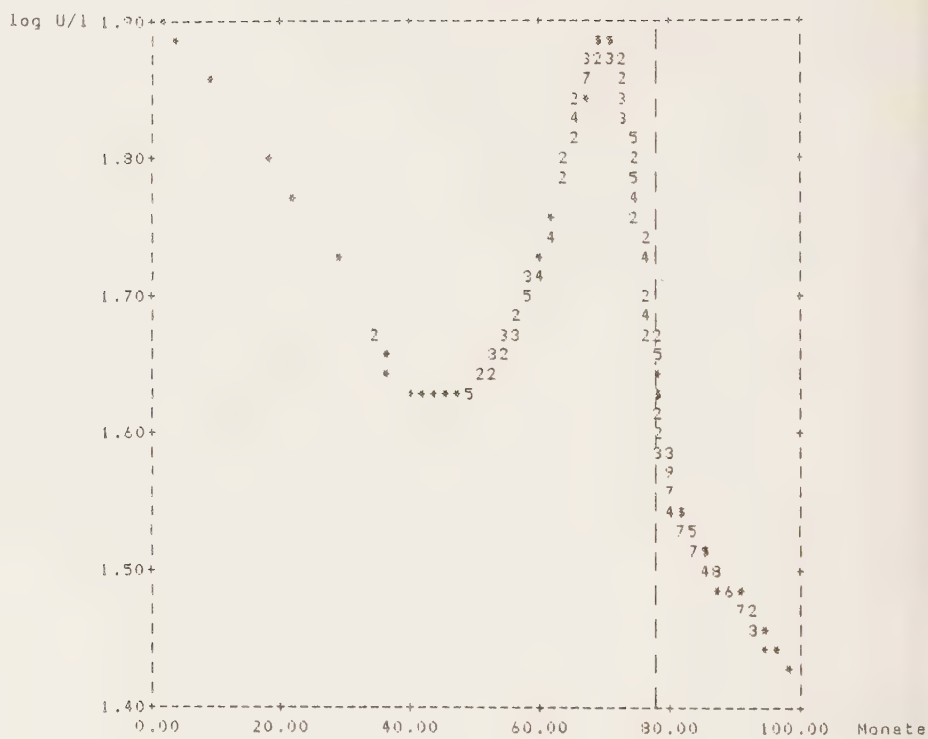


Abb. 8

SGPT Gesamtkollektiv

Kurvenglättung

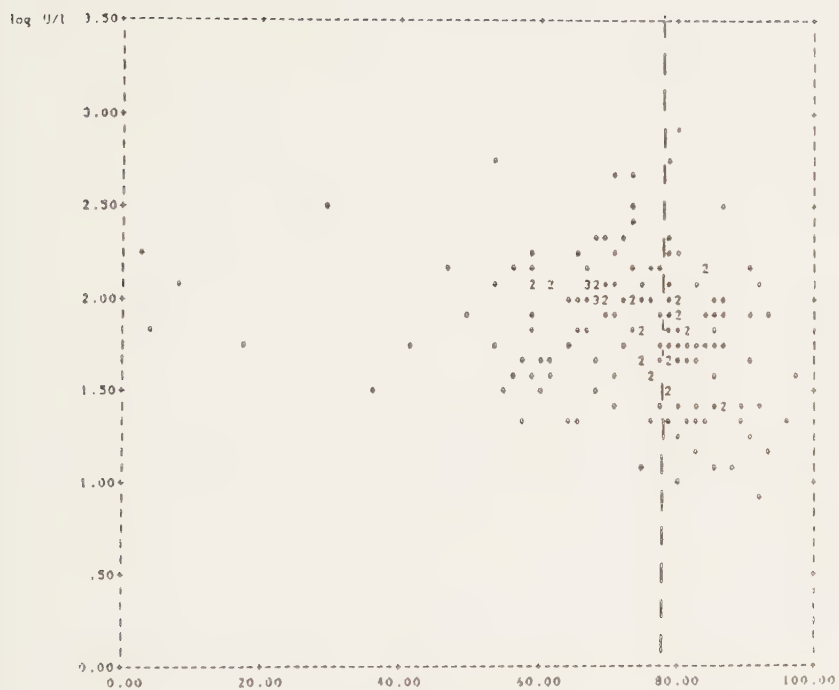


Abb. 9

SGPT Hepatitisgruppe
Streudiagramm

Monate

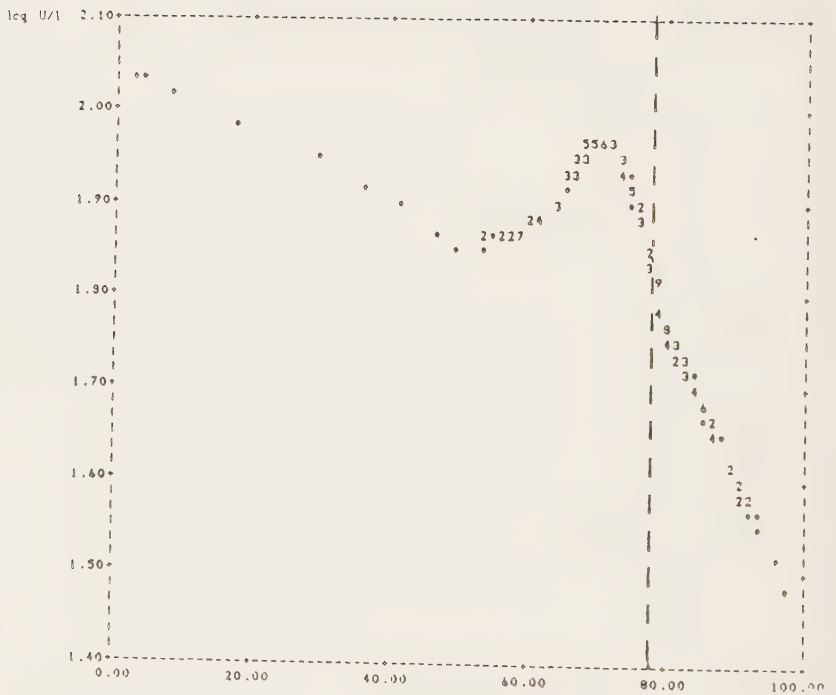


Abb. 10

SGPT Hepatitisgruppe
Kurvenglättung

Monate

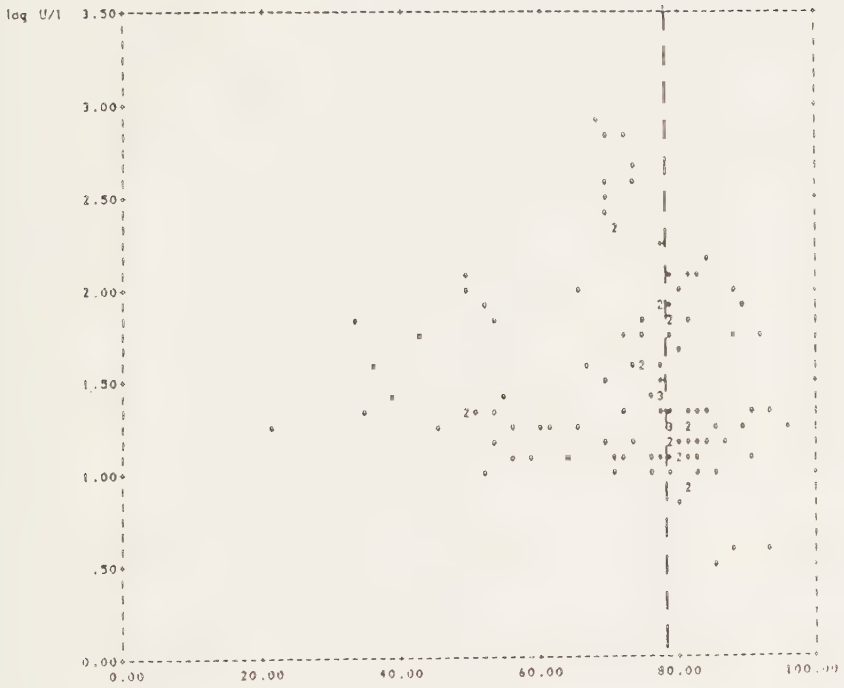


Abb. 11

SGPT Alkoholgruppe
Streudiagramm

Monate

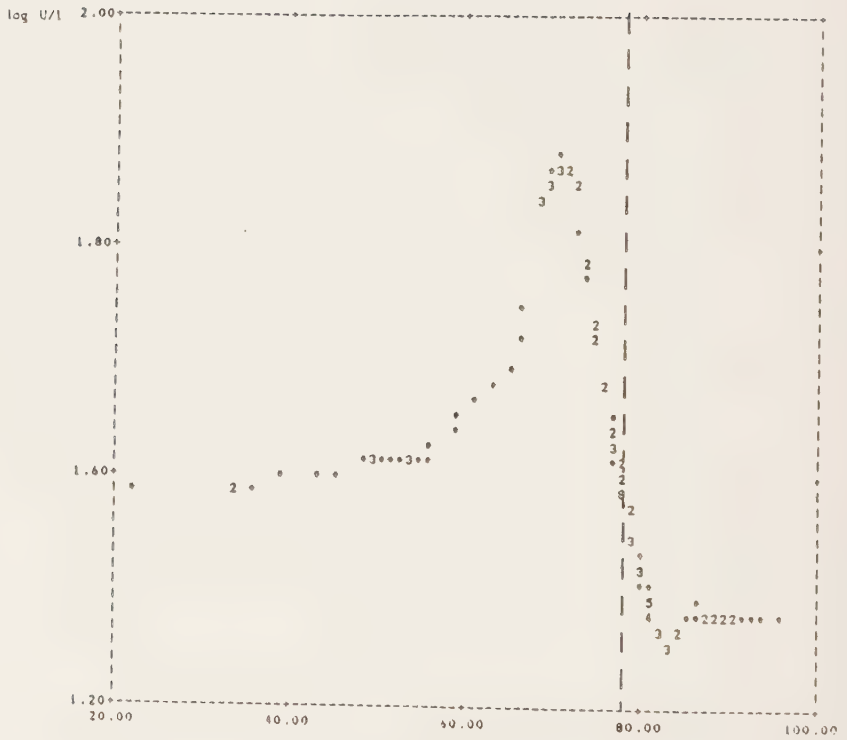


Abb. 12

SGPT Alkoholgruppe
Kurvenglättung

Monate

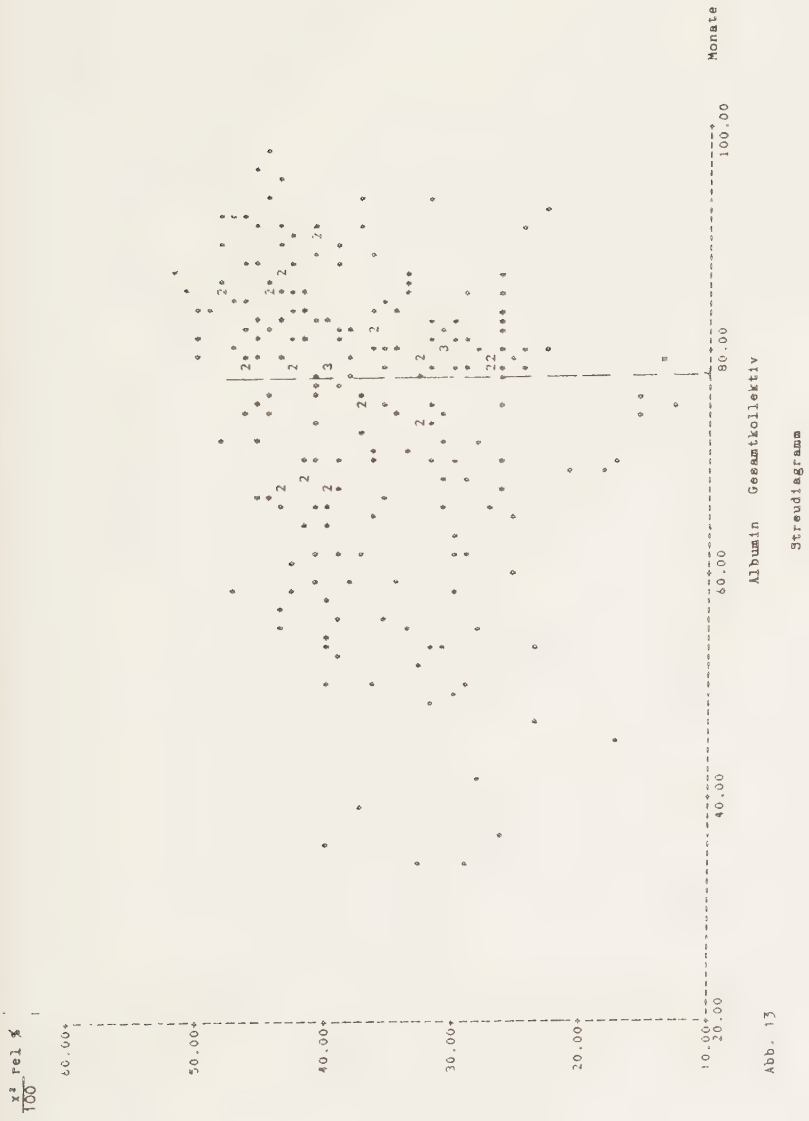


Abb. 13

Albumin Gesamtkollektiv
Streudiagramm



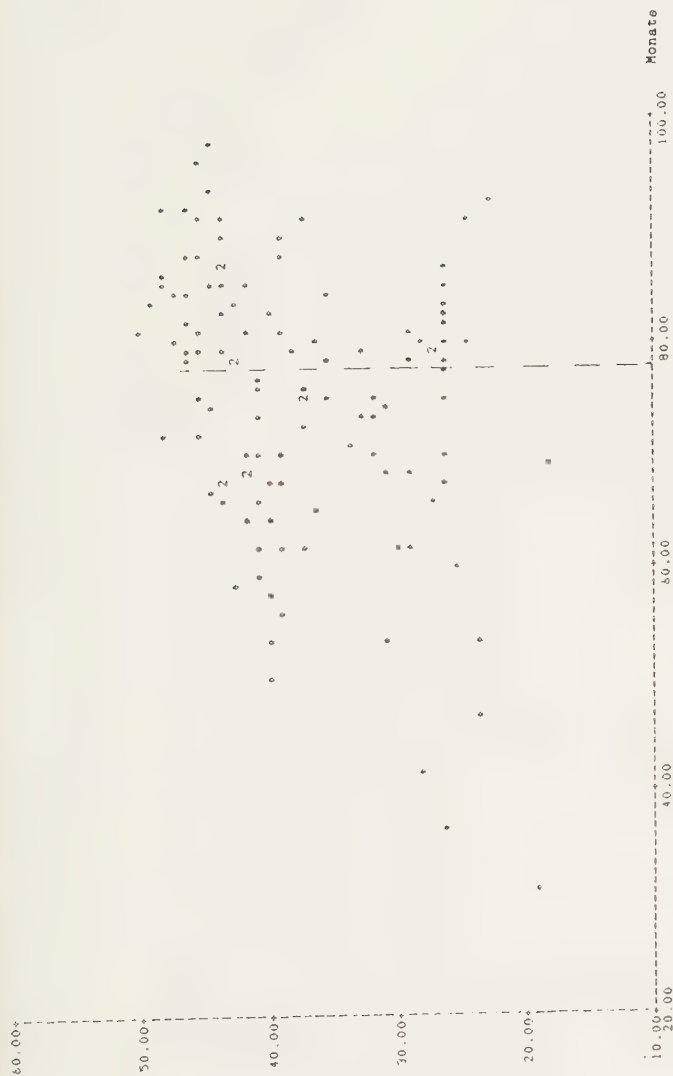




Abb. 16

$\frac{x^2}{100}$ rel %


Abb. 17



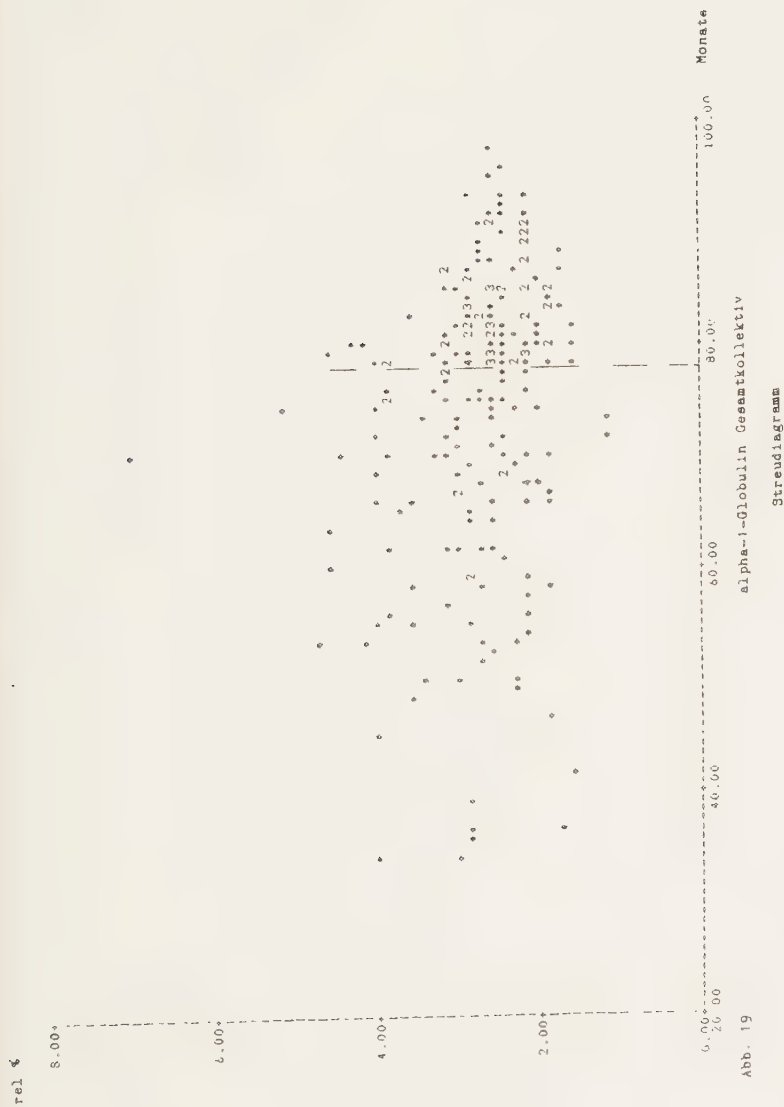


Abb. 19



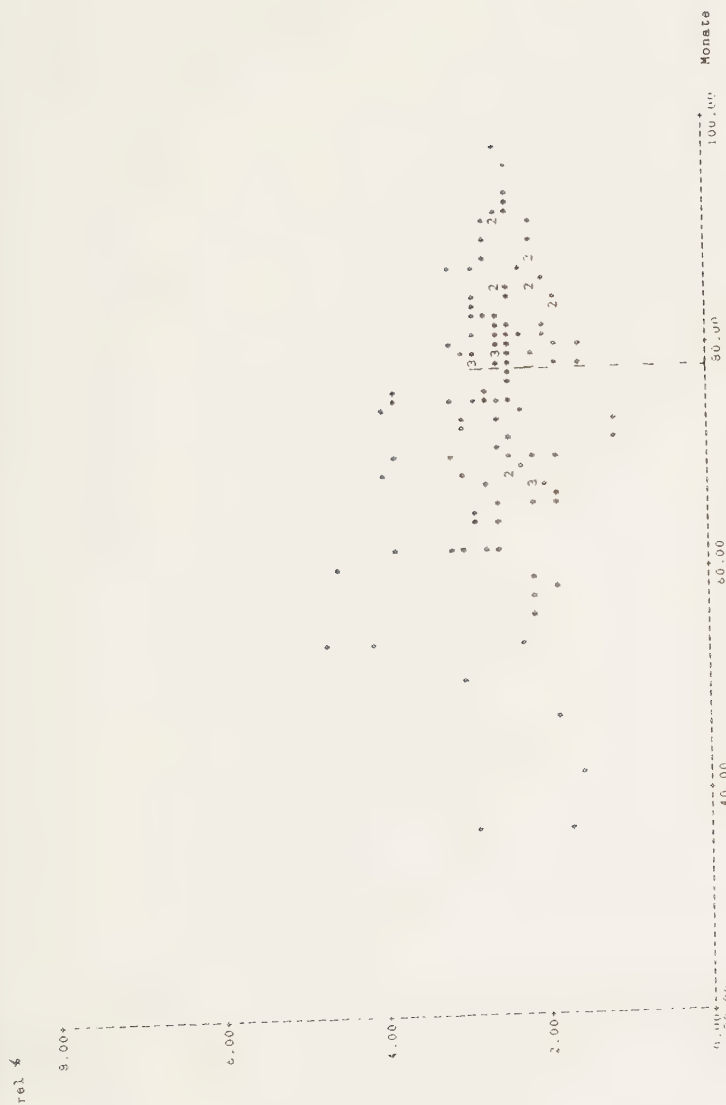
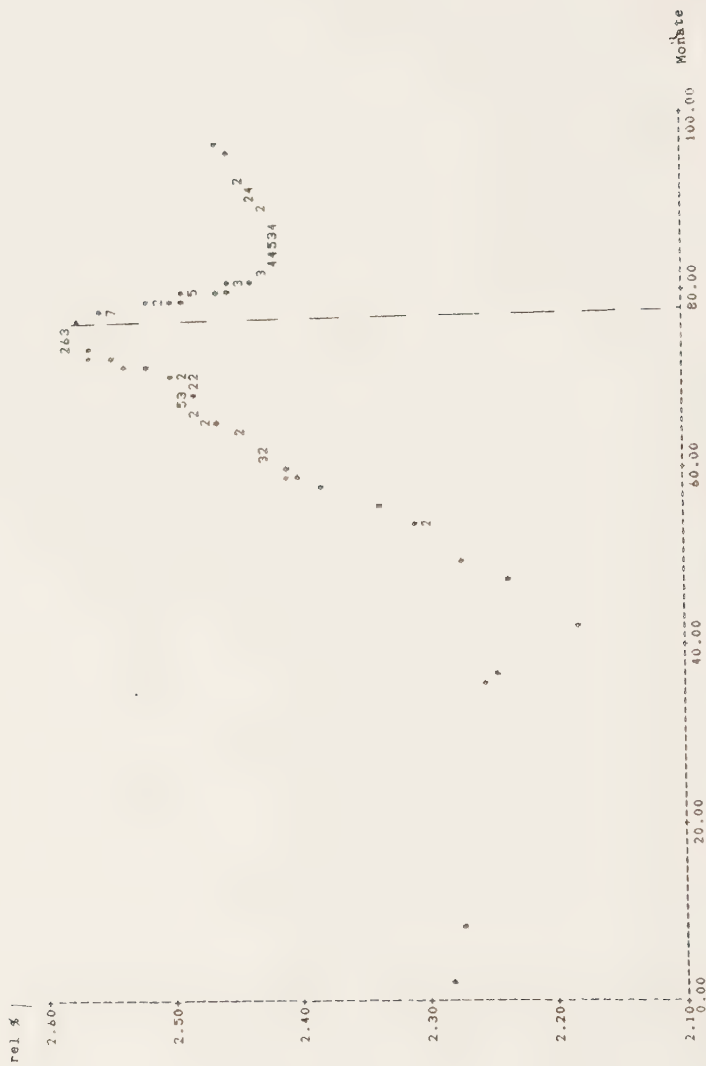


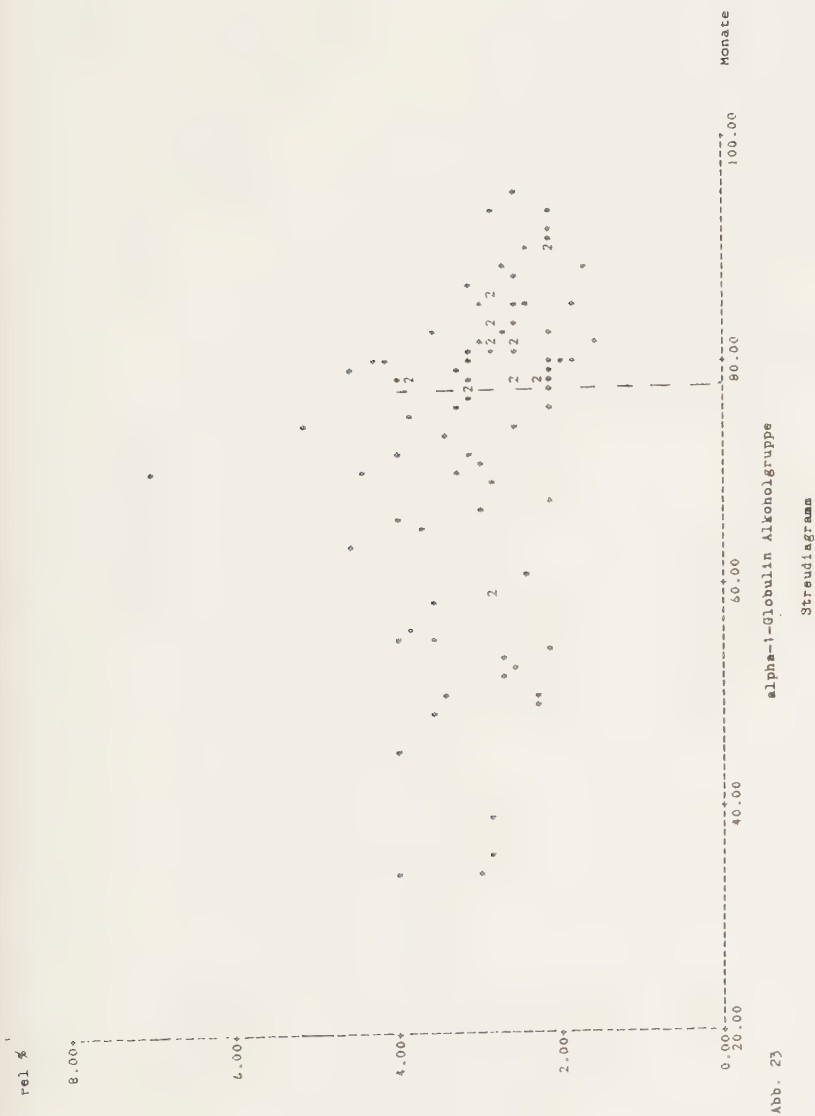
Abb 21

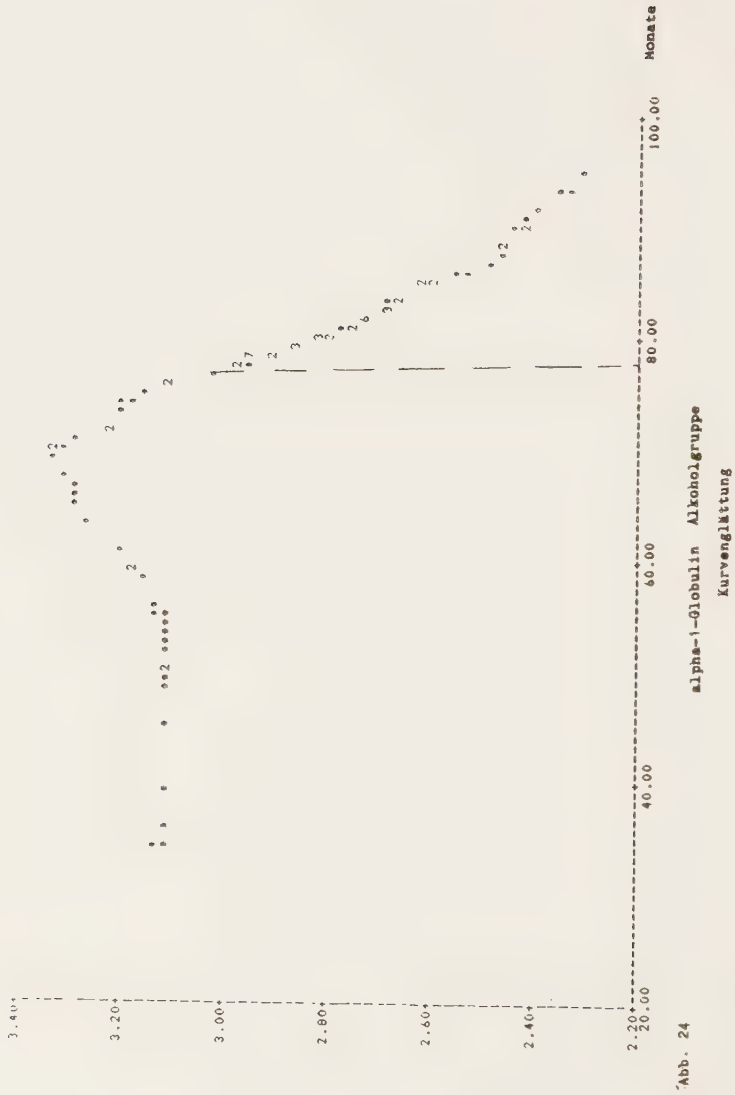


alpha-1-Globulin Hepatitisgruppe

Kurvenglättung

Abb. 22





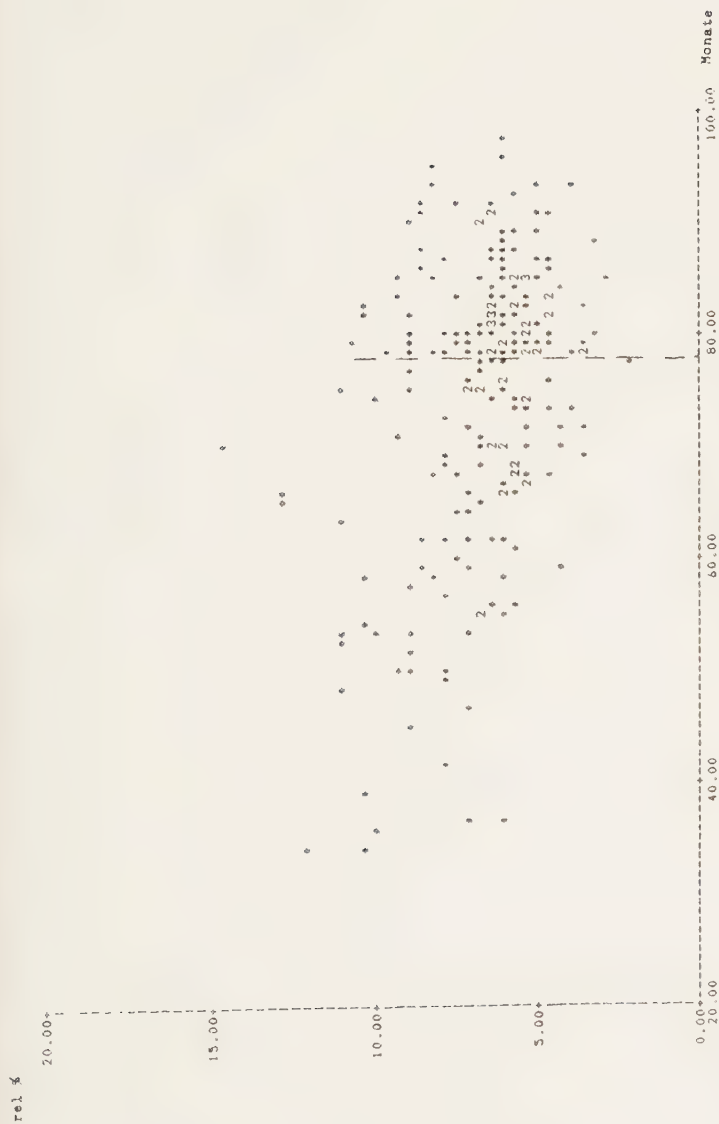
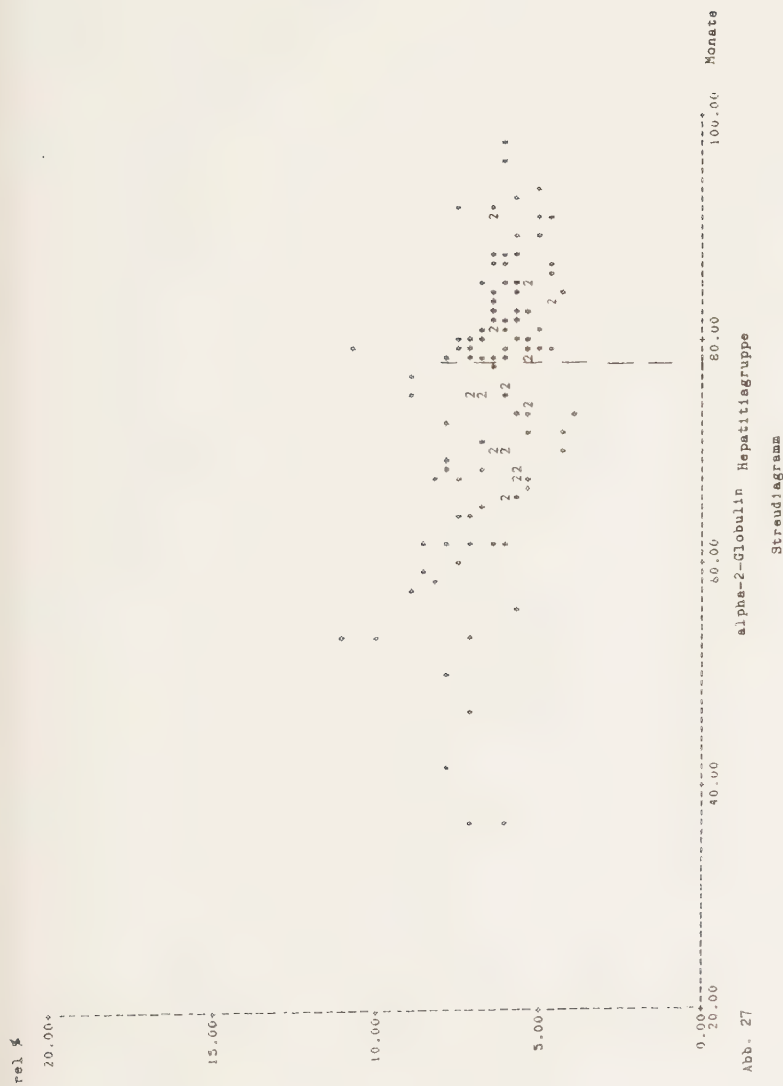
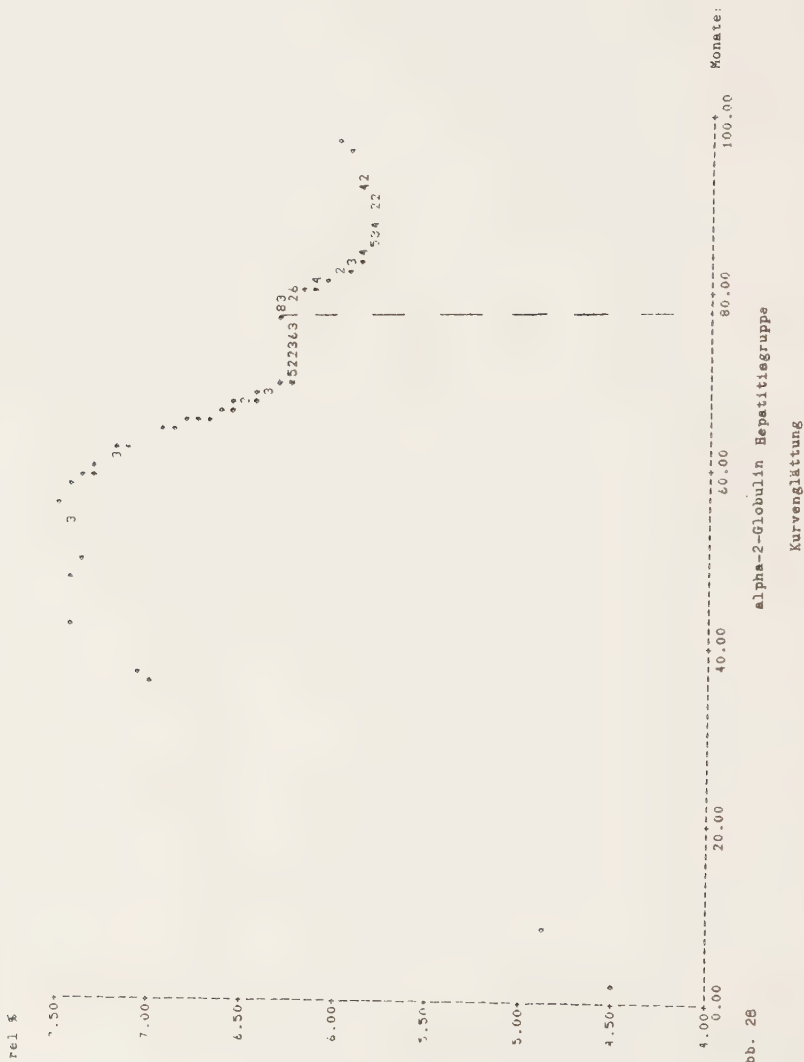


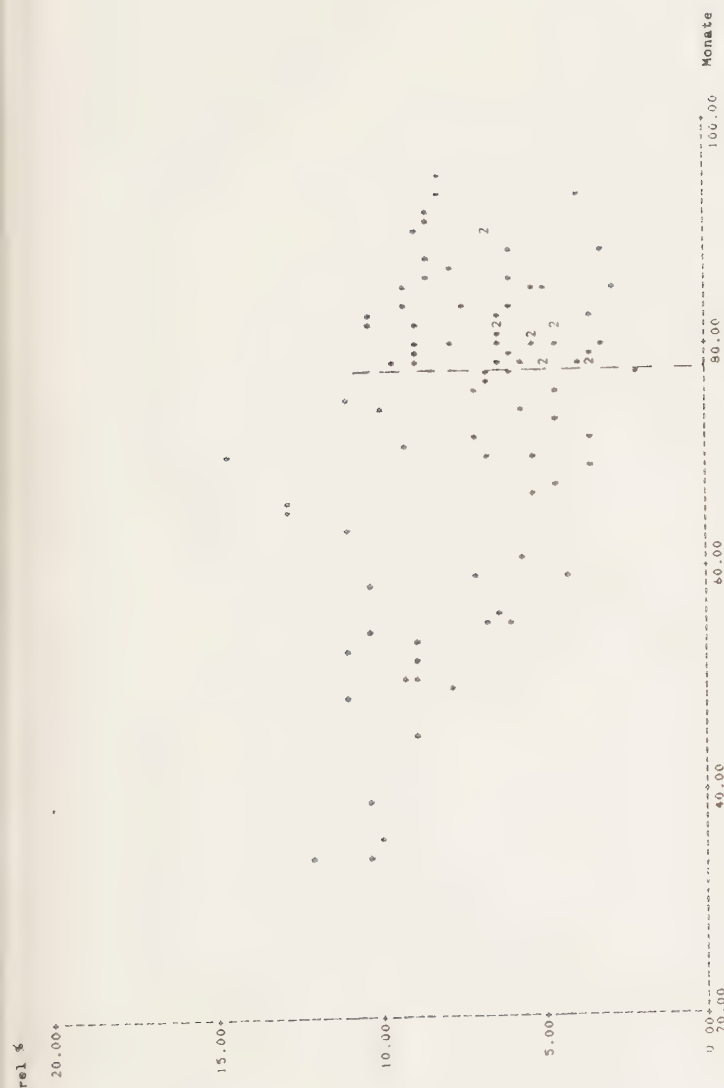
Abb 25



Abb. 26







alpha-2-globulin Alkonolgruppe
Streudiagramm

Abb. 29



Abb. 30



Abb. 31



Abb. 32

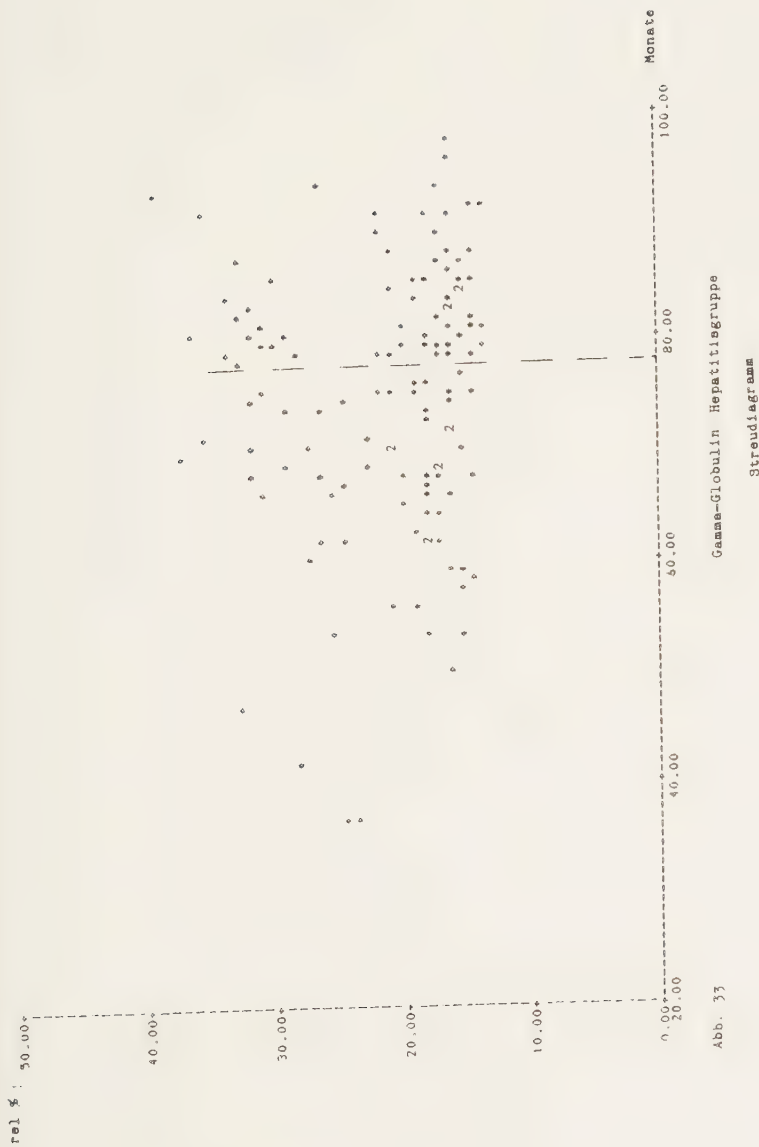




Abb. 34

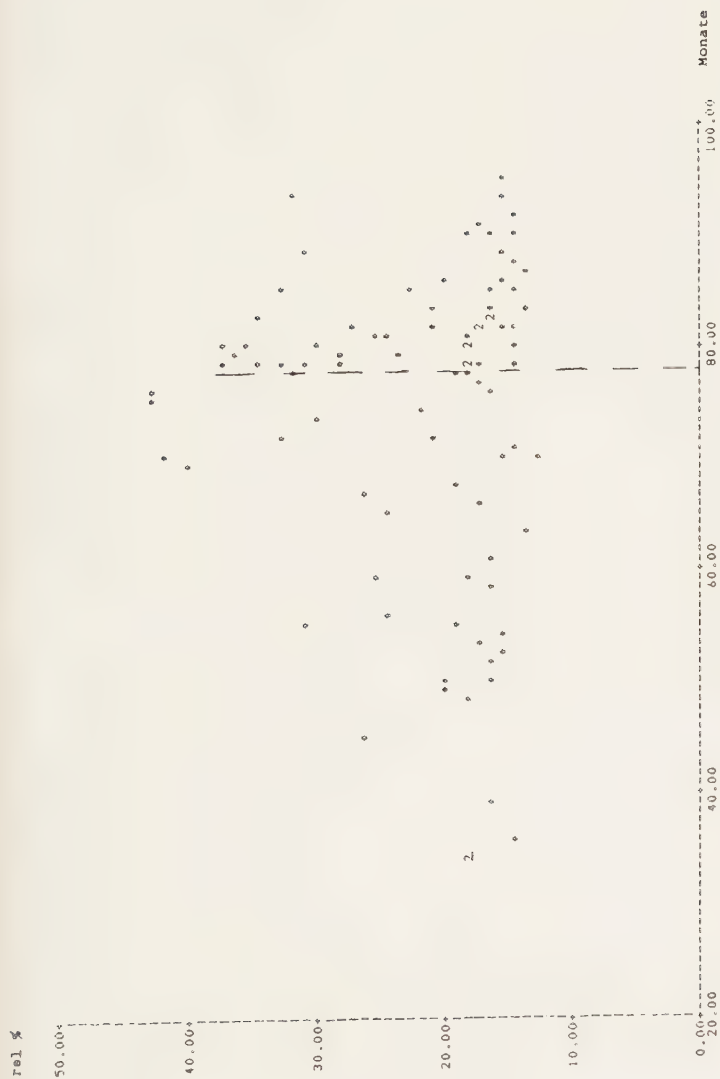


Abb. 35



Gamma-Globulin Alkoholgruppe
Kurvenglättung

Abb. 36



PCHE Gesamtkollektiv

Streudiagramm

Abb. 37



Abb. 38



PCHE Hepatitisgruppe
Streudiagramm

Abb. 29

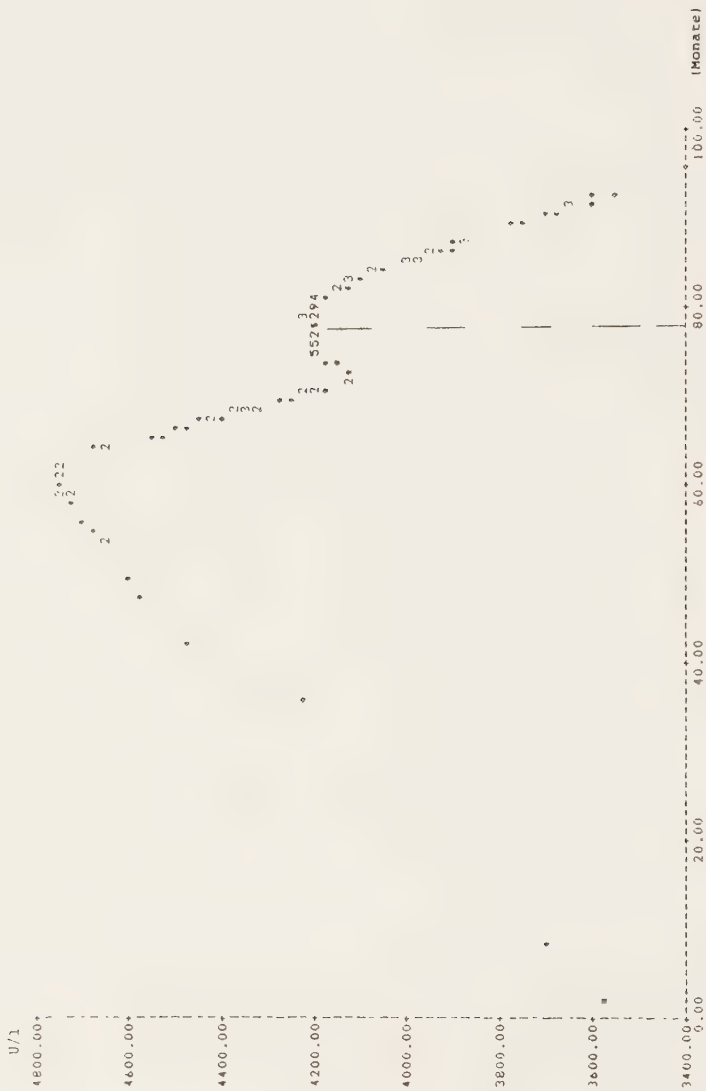


Abb. 40

PCHE Hepatitisgruppe

Kurvenglättung



Abb 41

PCHE Alkoholgruppe

Streudiagramm



FCHZ Alkoholgruppe
Kurvenglättung

Abb. 42



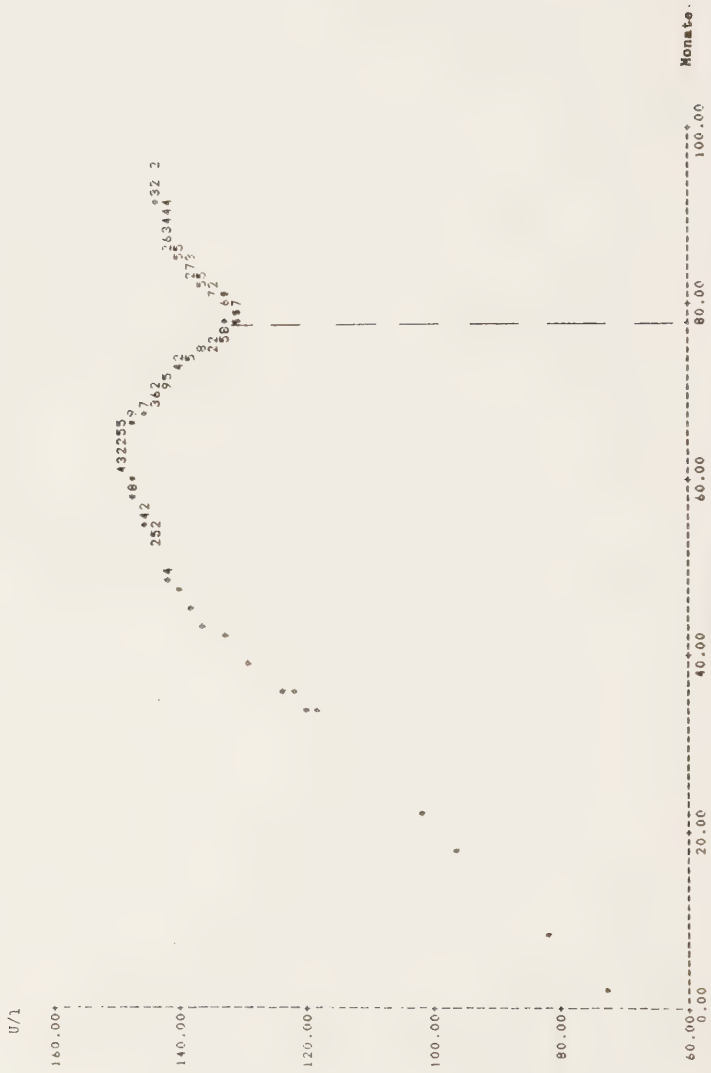


Abb. 44

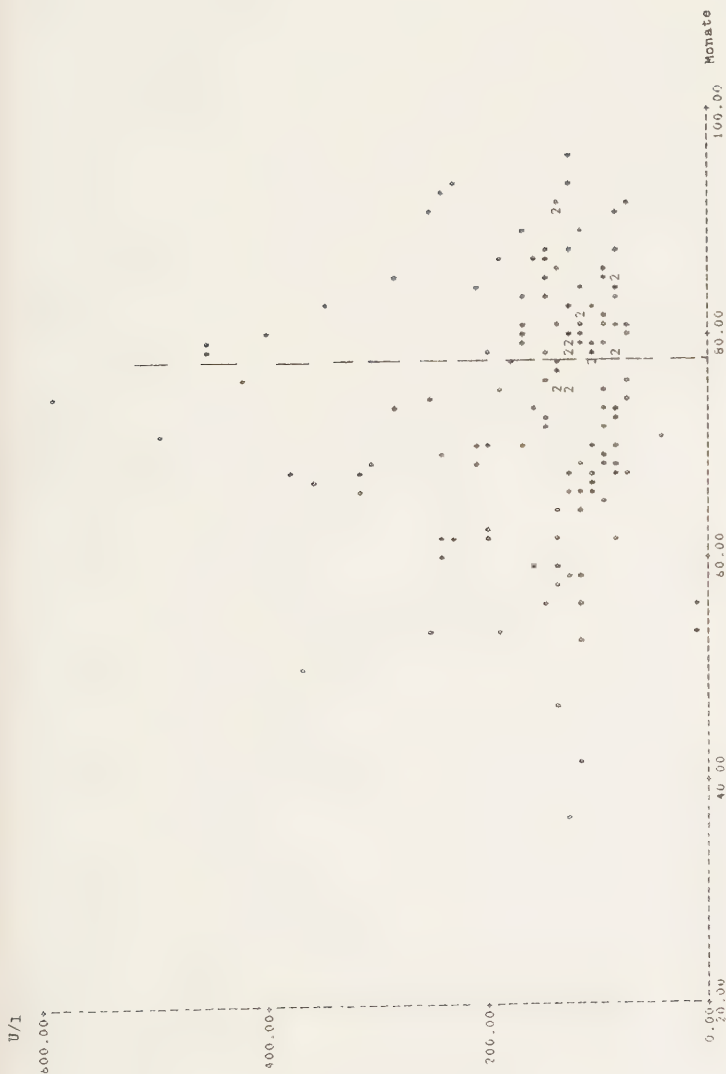


Abb. 45
Alkalische Phosphatase Hepatitisgruppe
Streudiagramm

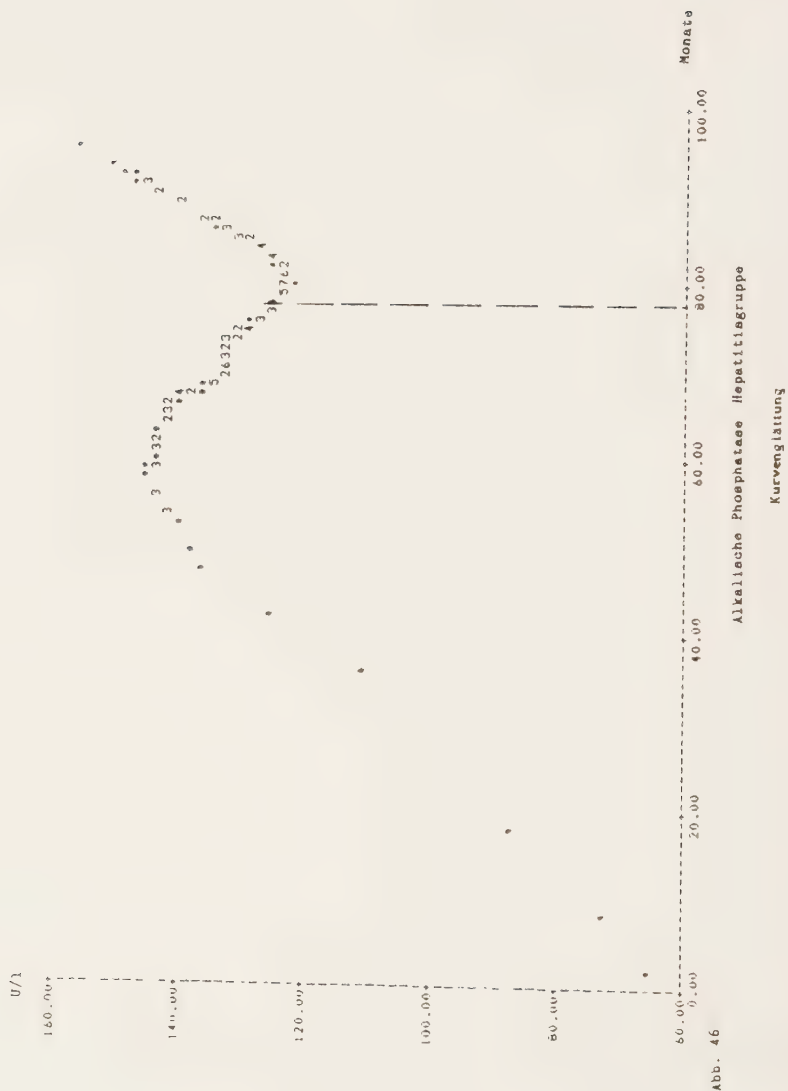




Abb. 47

Alkalische Phosphatase Aktivitätsgruppe

Streudiagramm



Abb. 48



Abb. 49

Gamma-GT Gesamtkollektiv
Streudiagramm

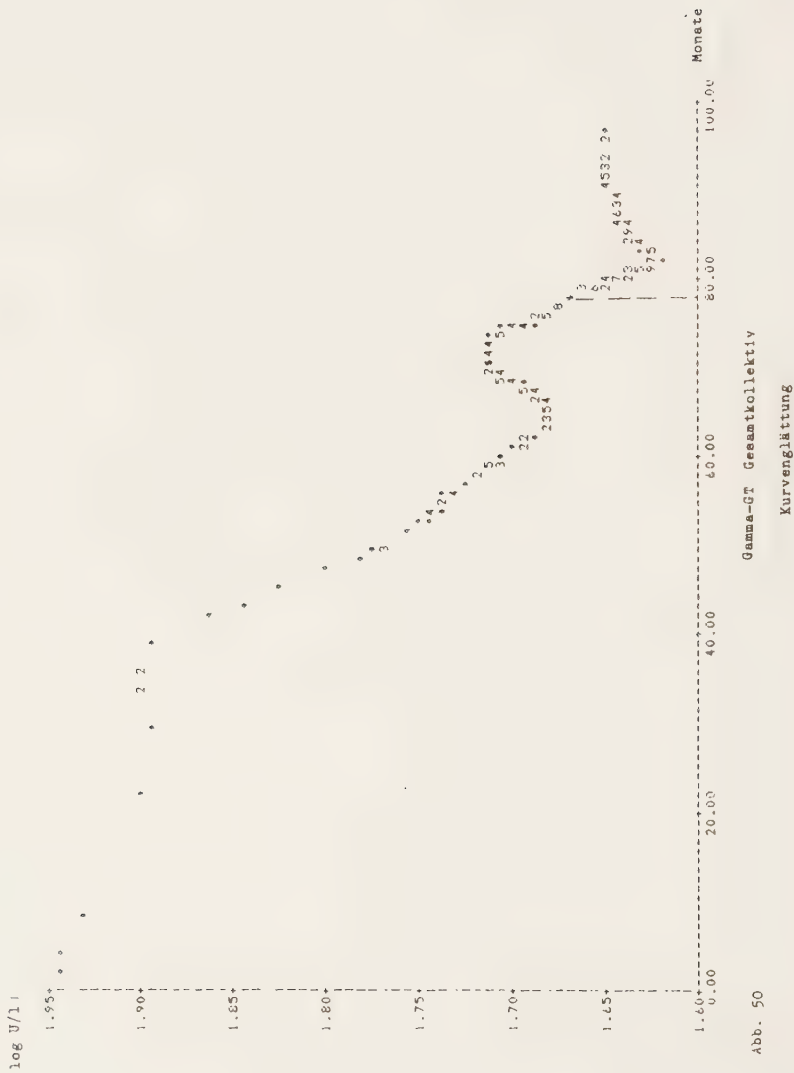


Abb. 50





Gamma-GT Alkoholgruppe
Streudiagramm

Abb. 53

A5b. 54

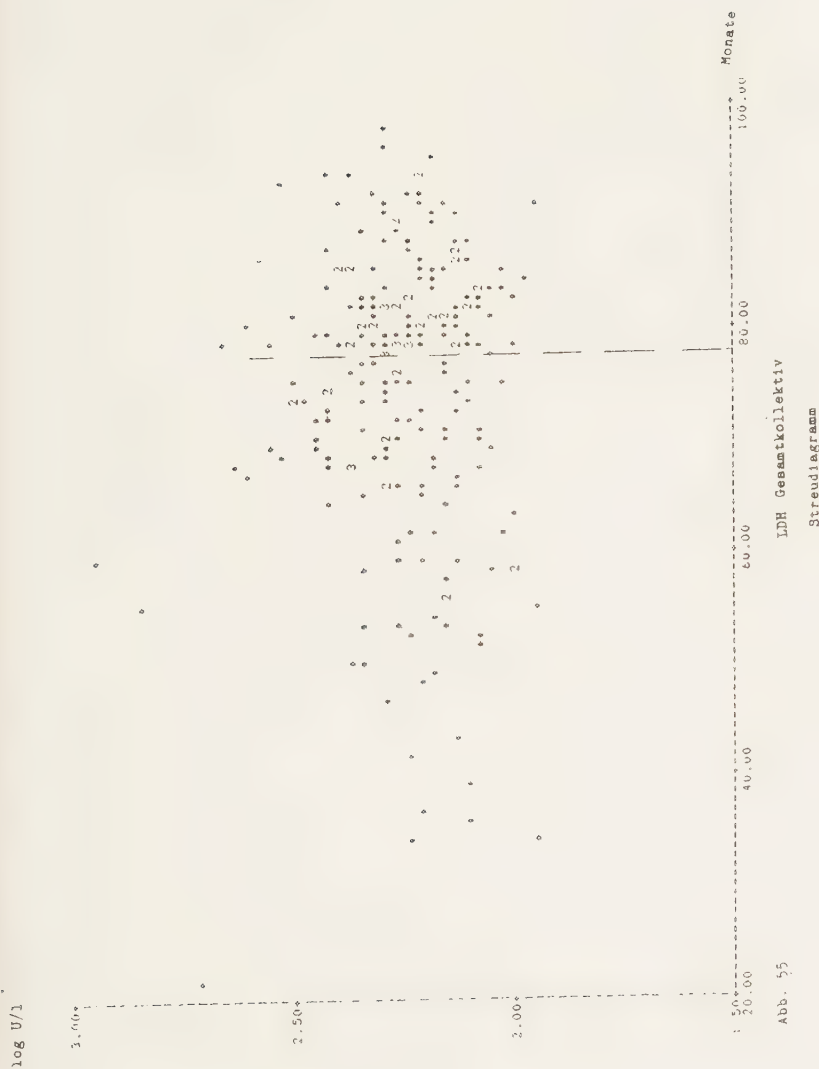




Abb. 56

LDH Gesamtkollektiv

Kurvenglättung

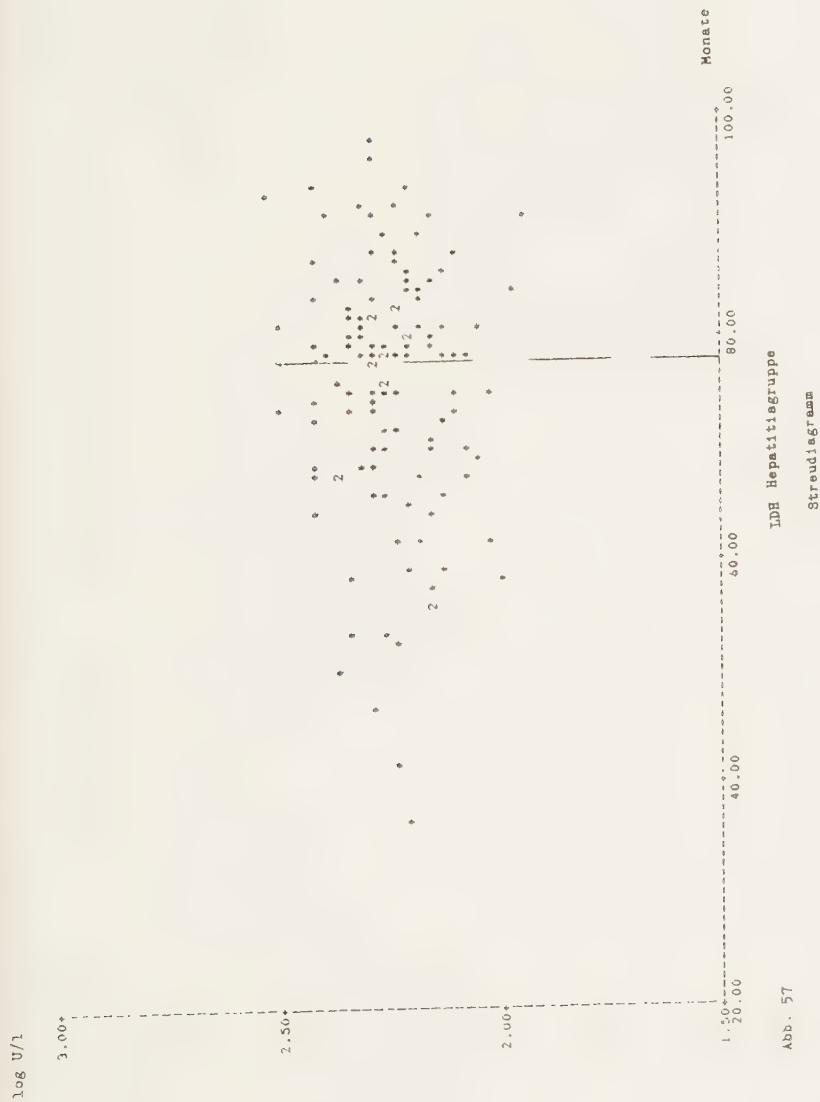


Abb. 57



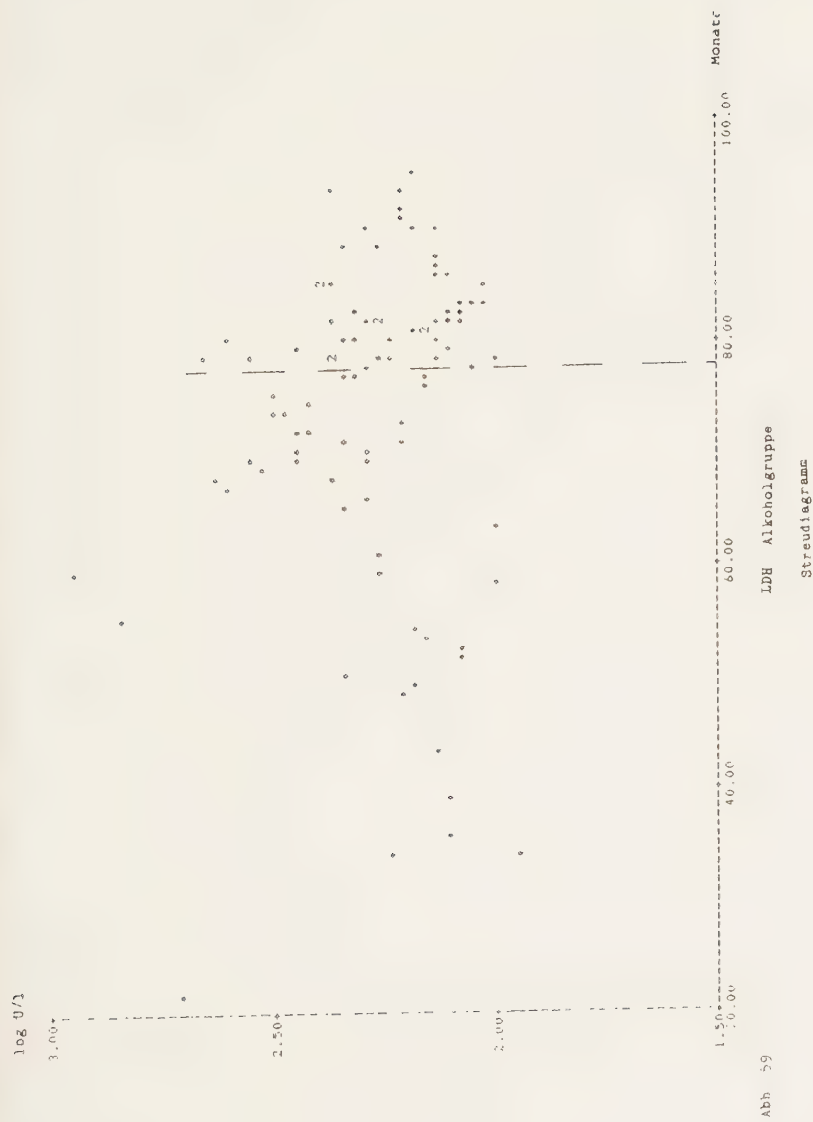


Abb. 59



LDE Alkoholgruppe
Kurvenglättung

Abb. 50



MCV Gesamtkollektiv
Strahlungsgramm

Abb. 61





MCV Hepatitisgruppe
Streudiagramm

Abb. 63

11.12.3

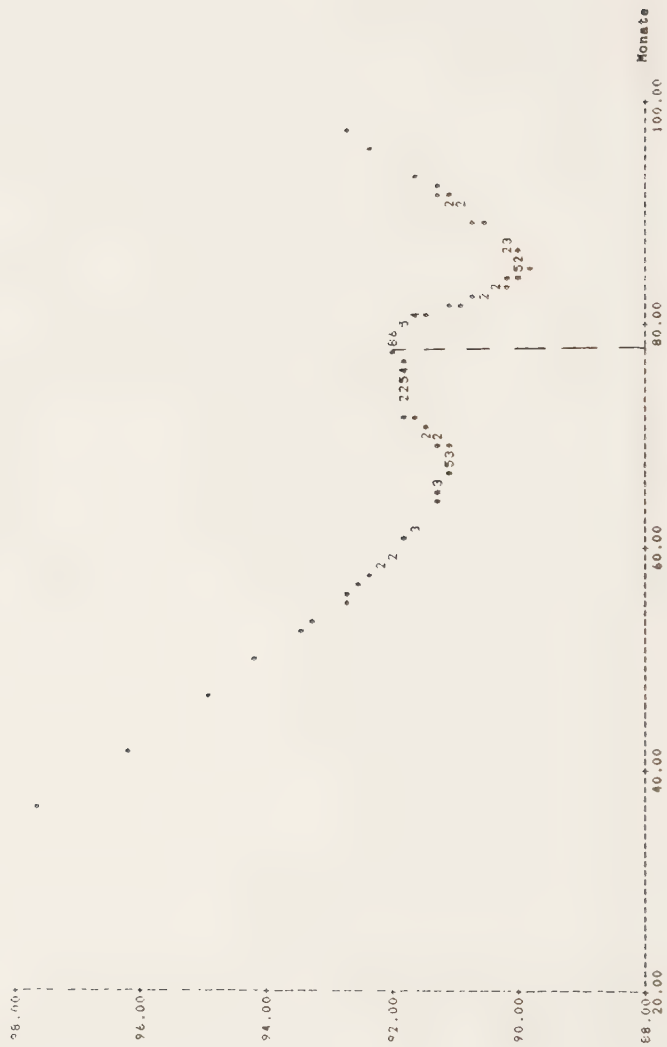


Abb. 64









Abb. 68

Hämoglobin Gesamtkollektiv
Kurvenglättung







Abb. 71

Hamoglobin Alkoholgruppe

Streudiagramm



Abb. 72

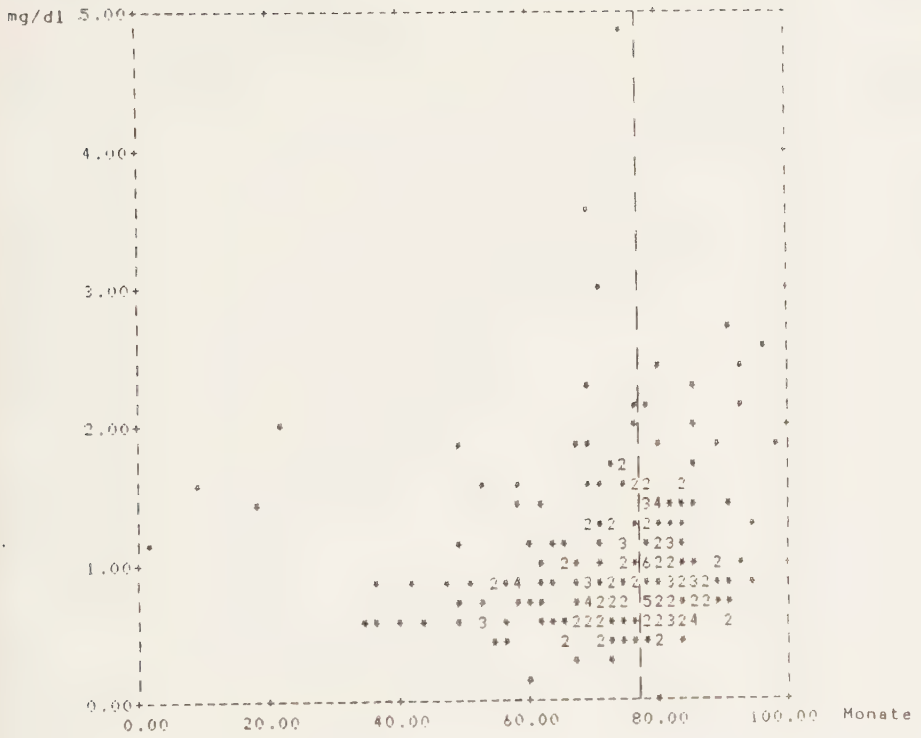


Abb. 73

Bilirubin Gesamtgruppe

Übersichtsbild

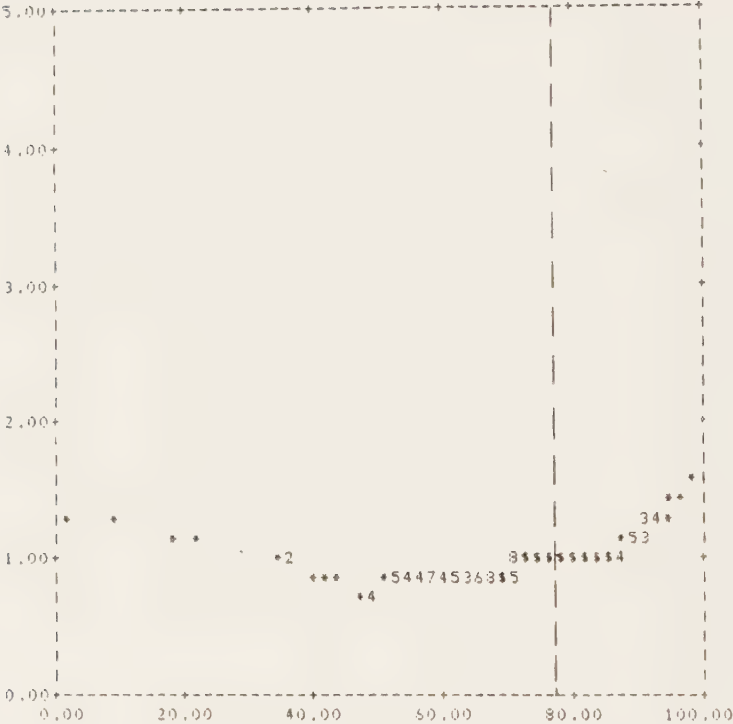


Abb. 74

Bilirubin Gesamtgruppe

Kurvenglättung

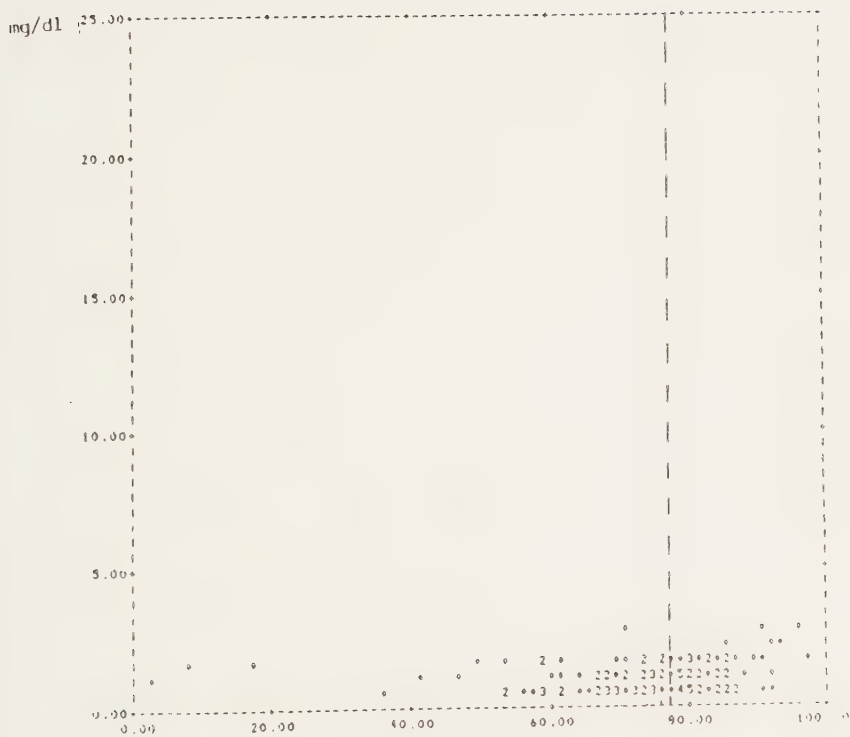
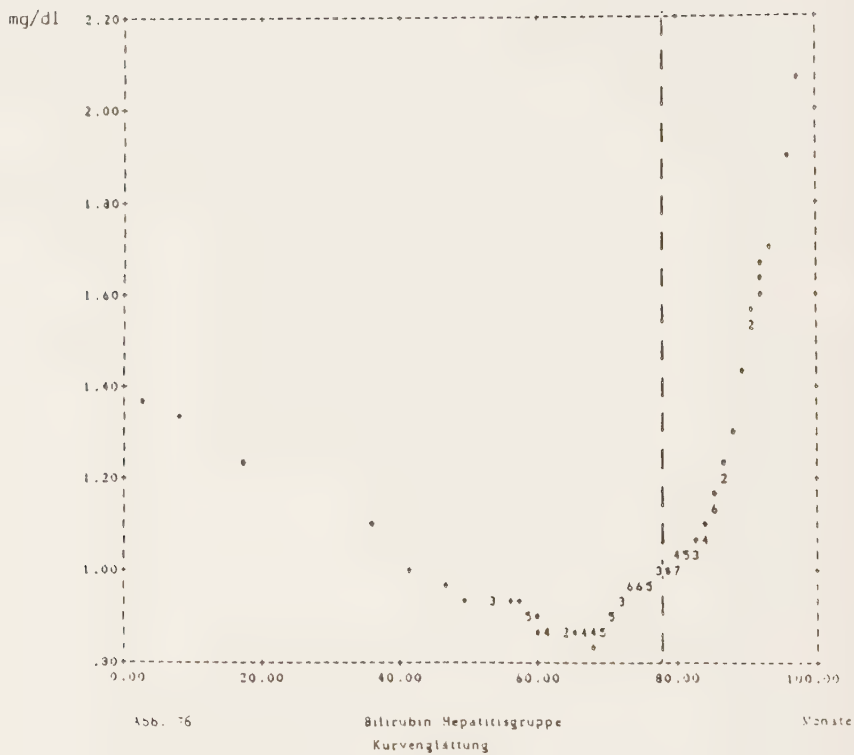


Abb. 75

Bilirubin hepatitisgruppe
Streudiagramm

Monate



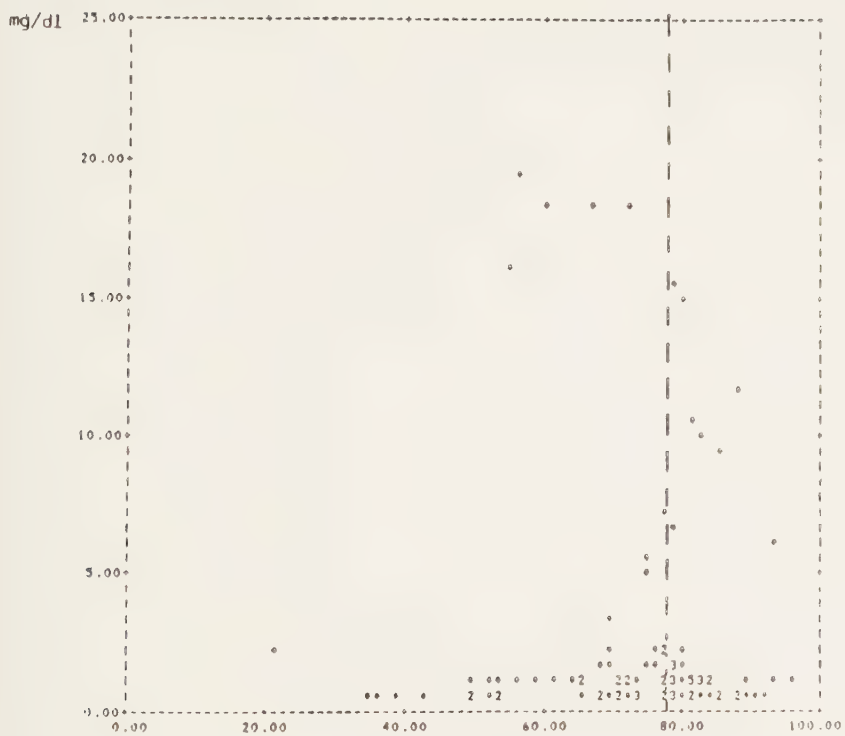


Abb. 77

Bilirubin Alkoholgegruppe
Streudiagramm

Monate

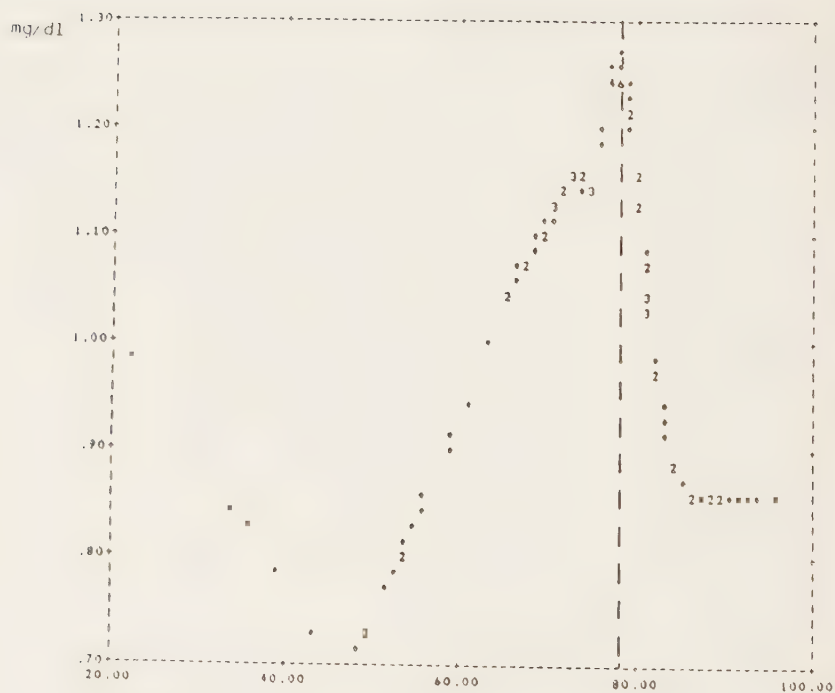


Abb. 78

Bilirubin Alkoholgruppe
Kurvenglättung

Monate

Q5H1 GRPPE

ONE VORBEHANDL

=====

VORBEHANDLUNG

ASCITES = JA

ASCITES = NEIN

NACHBEHANDLUNG

ASCITES = JA

ASCITES = NEIN

R/typ/auh	ASCITES = JA			ASCITES = NEIN			ASCITES = JA			ASCITES = NEIN		
	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert
01/M/P	x	x	x							x	x	x
02/V/P				x	x	x				x	x	x
03/A/P	x	x	x							x	x	x
04/A/P	x	x	x							x	x	x
05/V/P	x	x	x						x	x	x	
06/V/P	x	x	x							x	x	x
07/V/P	x	x	x							x	x	x
08/M/P				x	x	x				x	x	x
09/V/O				x	x	x				x	x	x
10/V/P				x	x	x				x	x	x
11/V/P	x	x	x							x	x	x
12/V/P				x	x	x				x	x	x
13/V/P				x	x	x				x	x	x
14/V/P												
15/V/P				x	x	x				x	x	x
17/A/P				x	x	x				x	x	x
19/V/P	x	x	x							x	x	x
21/V/P				x	x	x				x	x	x
25/V/P				x	x	x				x	x	x
26/M/P				x	x	x				x	x	x
29/V/P	x	x	x							x	x	x
30/V/P				x	x	x				x	x	x
SUMME V. 2000	9	9	9	12	12	12	0	0	1	21	21	21
PROZENTUAL (n=21)	42,9	42,9	42,9	57,1	57,1	57,1	0	0	4,9	100	100	100
PROZENTUAL SUMME		42,9			57,1			1,6		100,5		

GESAMT GRUPE

DIE VERFAHREN

NR./typ/path	VORBEHANDLUNG						NACHBEHANDLUNG					
	BLUTUNSGDIATHESE JA			BLUTUNSGDIATHESE NEIN			BLUTUNSGDIATHESE JA			BLUTUNSGDIATHESE NEIN		
	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert
01/NP	x	x	x							x	x	x
02/NP				x	x	x				x	x	x
03/A,P	x	x	x							x	x	x
04/A,P	x	x	x				x	x	x			
05/NP	x	x	x				x	x	x			
06/NP	x	x	x							x	x	x
07/NP	x	x	x				x	x	x			
08/NP				x	x	x				x	x	x
09/NP				x	x	x				x	x	x
10/NP				x	x	x				x	x	x
11/NP	x	x	x							x	x	x
12/NP				x	x	x				x	x	x
13/NP				x	x	x				x	x	x
.....												
15/A,P				x	x	x				x	x	x
17/A,P				x	x	x				x	x	x
.....												
19/A,P	x	x	x							x	x	x
.....												
21/NP				x	x	x				x	x	x
25/NP				x	x	x				x	x	x
26/NP				x	x	x				x	x	x
29/NP	x	x	x							x	x	x
31/NP				x	x	x				x	x	x
.....												
SUMME 4.000.	9	9	9	12	12	12	3	3	3	18	18	18
PROZENTUAL (n=21)	42,9	42,9	42,9	57,1	57,1	57,1	14,3	14,3	14,3	85,7	85,7	85,7
PROZENTUAL GRUPE		42,9			57,1			14,3			85,7	

GESAMT JOHNE

VORABWIL: BLUTUNGSDIAGNOSE JA

RV/typ/mth	VORBEHANDLUNG						NACHBEHANDLUNG					
	BLUTUNGSDIAGNOSE=JA			BLUTUNGSDIAGNOSE=NEIN			BLUTUNGSDIAGNOSE=JA			BLUTUNGSDIAGNOSE=NEIN		
	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert
01/IVP	x	x	x							x	x	x
03/IVP	x	x	x							x	x	x
04/IVP	x	x	x				x	x	x			
05/IVP	x	x	x				x	x	x			
06/IVP	x	x	x							x	x	x
07/IVP	x	x	x				x	x	x			
11/IVP	x	x	x							x	x	x
19/IVP	x	x	x							x	x	x
29/IVP	x	x	x							x	x	x
SUMME y Zus.	9	9	9				3	3	3	6	6	6
PROZENTUAL (neu)	100	100	100				33,3	33,3	33,3	66,6	66,6	66,6
PROZENTUAL SUMME		100						33,3			66,6	

Ko. 81 A

VARIABLE ASCITES

MESSZEITPUNKT 1

SCOPE	JA	NEIN	SU.
JA		0	9
NEIN		12	12
SU.		21	21

$$\chi^2_1 = 6.4 \quad P = 0.011$$

MESSZEITPUNKT 2

SCOPE	JA	NEIN	SU.
JA		0	9
NEIN		12	12
SU.		21	21

$$\chi^2_1 = 6.4 \quad P = 0.011$$

MESSZEITPUNKT 3

SCOPE	JA	NEIN	SU.
JA	1	8	9
NEIN		12	12
SU.	1	20	21

$$\chi^2_1 = 5.44 \quad P = 0.019$$

Test: Mc Nemar (mit Kontin. Korrektur)

VARIABLE BLUTUNGSDIATHESE

MESSZEITPUNKT 1

SCOPE	JA	NEIN	SU.
JA	3	6	9
NEIN		12	12
SU.	3	18	21

$$\chi^2_1 = 3.57 \quad P = 0.058$$

MESSZEITPUNKT 2

SCOPE	JA	NEIN	SU.
JA	3	6	9
NEIN		12	12
SU.	3	18	21

$$\chi^2_1 = 3.57 \quad P = 0.058$$

MESSZEITPUNKT 3

SCOPE	JA	NEIN	SU.
JA	3	6	9
NEIN		12	12
SU.	3	18	21

$$\chi^2_1 = 3.57 \quad P = 0.058$$

GESAMT GRADPE

DIE VERWENDEL

VR/typ/Path	VORBEHANDLUNG						NACHBEHANDLUNG					
	LEBENSNUZZUNGEN JA			LEBENSNUZZUNGEN NEIN			LEBENSNUZZUNGEN JA			LEBENSNUZZUNGEN NEIN		
	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert
01/VP	x	x	x							x	x	x
02/VP				x	x	x				x	x	x
03/VP	x	x	x							x	x	x
04/VP	x	x	x				x	x	x			
05/VP	x	x	x							x	x	x
06/VP	x	x	x							x	x	x
07/VP	x	x	x				x	x	x			
08/VP	x	x	x							x	x	x
09/VO				x	x	x				x	x	x
10/VP				x	x	x				x	x	x
11/VP	x	x	x							x	x	x
12/VP	x				x	x				x	x	x
13/VP				x	x	x				x	x	x
.....												
15/VP				x	x	x				x	x	x
17/VP	x	x	x				x	x	x			
.....												
19/VP	x	x	x				x	x	x			
.....												
21/VP	x	x	x				x	x	x			
25/VP				x	x	x				x	x	x
26/VP	x	x	x							x	x	x
29/VP	x	x	x				x	x	x			
30/VP	x	x	x							x	x	x
SUMME V. 100.	15	14	14	6	7	7	6	6	6	15	15	15
PERZENTIL 21.	71,4	66,7	66,7	28,6	33,3	33,3	28,6	28,6	28,6	71,4	71,4	71,4
PERZENTIL 3ME	68,3			31,7			28,6			71,4		

GESAMT GRUPE

VORANWIL: LEBERAUTZEIDEN JA IN KREBSERKUNUNG

KUTypus/Mod	VORBEHANDLUNG						NACHBEHANDLUNG					
	LEBERAUTZEIDEN = JA			LEBERAUTZEIDEN = NEIN			LEBERAUTZEIDEN = JA			LEBERAUTZEIDEN = NEIN		
	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert
01. H/P	x	x	x							x	x	x
03. A/P	x	x	x							x	x	x
04. A/P	x	x	x				x	x	x			
05. H/P	x	x	x							x	x	x
06. H/P	x	x	x							x	x	x
07. H/P	x	x	x				x	x	x			
08. H/P	x	x	x							x	x	x
09. H/P	x	x	x							x	x	x
17. A/P	x	x	x				x	x	x			
19. A/P	x	x	x				x	x	x			
21. H/P	x	x	x				x	x	x			
26. H/P	x	x	x							x	x	x
29. H/P	x	x	x				x	x	x			
30. H/P	x	x	x							x	x	x
SUMME N Tot.	14	14	14				6	6	6	8	8	8
PROZENTUAL (n=14)	100	100	100				42,9	42,9	42,9	57,1	57,1	57,1
PROZENTUAL SUMME		100						42,9			57,1	

GESAMT GRUPE

DIE VORBEHANDL.

VR/Typ/Path	VORBEHANDLUNG						NACHBEHANDLUNG					
	METEORISCH JA			METEORISCH NEIN			METEORISCH JA			METEORISCH NEIN		
	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert
01/V/P	x	x	x							x	x	x
02/V/P				x	x	x				x	x	x
03/V/P	x	x	x				x	x	x			
04/V/P	x	x	x							x	x	x
05/V/P	x	x	x				x	x	x			
06/V/P	x	x	x							x	x	x
07/V/P	x	x	x				x	x	x			
08/V/P	x	x	x							x	x	x
09/V/P				x	x	x				x	x	x
10/V/P				x	x	x				x	x	x
11/V/P	x	x	x							x	x	x
12/V/P	x	x	x							x	x	x
13/V/P				x	x	x				x	x	x
.....												
15/V/P	x	x	x				x	x	x			
17/V/P	x	x	x				x	x	x			
.....												
19/V/P	x	x	x							x	x	x
.....												
21/V/P				x	x	x				x	x	x
25/V/P	x	x	x				x	x	x			
26/V/P	x	x	x							x	x	x
29/V/P	x	x	x				x	x	x			
30/V/P	x	x	x				x	x	x			
S U M M E	16	16	16	5	5	5	8	8	8	13	13	13
PROZENTUAL (ne 21)	76,2	76,2	76,2	23,8	23,8	23,8	38,1	38,1	38,1	61,9	61,9	61,9
PROZENTUAL SUMME	76,2			23,8			38,1			61,9		

GESAMT GRUPPE

VORAUSSETZUNG: METEORISMUS JA ODER VORBEHANDLUNG

NR./typ/path	VORBEHANDLUNG						NACHBEHANDLUNG					
	METEORISMUS = JA			METEORISMUS = NEIN			METEORISMUS = JA			METEORISMUS = NEIN		
	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert
01/H/P	x	x	x							x	x	x
03/A/P	x	x	x				x	x	x			
04/A/P	x	x	x							x	x	x
05/H/P	x	x	x				x	x	x			
06/H/P	x	x	x							x	x	x
07/H/P	x	x	x				x	x	x			
08/H/P	x	x	x							x	x	x
11/H/P	x	x	x							x	x	x
12/H/P	x	x	x							x	x	x
15/U/P	x	x	x				x	x	x			
17/A/P	x	x	x				x	x	x			
19/A/P	x	x	x							x	x	x
25/H/P	x	x	x				x	x	x			
26/H/P	x	x	x							x	x	x
29/H/P	x	x	x				x	x	x			
30/H/P	x	x	x				x	x	x			
S U M M E n = 16	16	16	16				8	8	8	8	8	8
PROZENTUAL n = 16	100	100	100				50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
PROZENTUAL SUMME		100						50,0			50,0	

Abb. 25 A

VARIABLE LEBERHAUT
=====

MESSZEITPUNKT 1

SCORE	JA	NEIN	SU.
JA	6	9	15
NEIN		6	6
SU.	6	15	21

$$\chi^2_1 = 6.4 \quad P = 0.011$$

MESSZEITPUNKT 2

SCORE	JA	NEIN	SU.
JA	6	8	14
NEIN		7	7
SU.	6	15	21

$$\chi^2_1 = 5.44 \quad P = 0.019$$

MESSZEITPUNKT 3

SCORE	JA	NEIN	SU.
JA	6	8	14
NEIN		7	7
SU.	6	15	21

$$\chi^2_1 = 5.44 \quad P = 0.019$$

VARIABLE METEORISMUS
=====

MESSZEITPUNKT 1

SCORE	JA	NEIN	SU.
JA	8	8	16
NEIN		5	5
SU.	8	13	21

$$\chi^2_1 = 5.44 \quad P = 0.019$$

MESSZEITPUNKT 2

SCORE	JA	NEIN	SU.
JA	8	8	16
NEIN		5	5
SU.	8	13	21

$$\chi^2_1 = 5.44 \quad P = 0.019$$

MESSZEITPUNKT 3

SCORE	JA	NEIN	SU.
JA	8	8	16
NEIN		5	5
SU.	8	13	21

$$\chi^2_1 = 5.44 \quad P = 0.019$$

Test: McNemar (mit kontin. Korrektur)

GESAMT GRUPPE
 OHNE VORAUSSEHL

NR/bsp/paths	VORBEHANDLUNG						NACHBEHANDLUNG					
	APPETIT = JA			APPETIT = NEIN			APPETIT = JA			APPETIT = NEIN		
	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert
01/H/P				x	x	x	x	x	x			
02/H/P				x	x	x				x	x	x
03/A/P				x	x	x	x	x	x			
04/A/P				x	x	x	x	x	x			
05/H/P	x	x	x				x	x	x			
06/H/P				x	x	x	x	x	x			
07/H/P				x	x	x				x	x	x
08/H/P	x	x	x				x	x	x			
09/H/P	x	x	x				x	x	x			
10/H/P	x	x	x				x	x	x			
11/H/P				x	x	x	x	x	x			
12/H/P	x	x	x				x	x	x			
13/H/P	x	x	x				x	x	x			
.....												
15/H/P	x	x	x				x	x	x			
17/A/P	x		x		x		x		x		x	
.....												
19/A/P				x	x	x	x	x	x			
... ..												
21/H/P	x	x	x				x	x	x			
25/H/P	x	x	x				x	x	x			
26/H/P	x	x	x				x	x	x			
29/H/P				x	x	x	x	x	x			
30/H/P				x	x	x	x	x	x			
SUMME	11	10	11	10	11	10	19	18	19	2	3	2
PROZENTUAL	52,4	47,6	52,4	47,6	52,4	47,6	89,5	83,3	89,5	9,5	16,7	9,5
PROZENTUAL SUMME	50,3			49,2			88,9			11,1		

GESAMT GRUPPE

VORWAHL: APPETIT NEIN IN VORBEHANDLUNG

NR/typ/path	VORBEHANDLUNG						NACHBEHANDLUNG					
	APPETIT = JA			APPETIT = NEIN			APPETIT = JA			APPETIT = NEIN		
	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert
01/M/P				x	x	x	x	x	x			
02/H/P				x	x	x				x	x	x
03/A/P				x	x	x	x	x	x			
04/A/P				x	x	x	x	x	x			
05/H/P				x	x	x	x	x	x			
07/H/P				x	x	x				x	x	x
11/H/P				x	x	x	x	x	x			
19/A/P				x	x	x	x	x	x			
29/H/P				x	x	x	x	x	x			
30/H/P				x	x	x	x	x	x			
SUMMEN Abs.				10	10	10	8	8	8	2	2	2
PROZENTUAL (rel 10)				100	100	100	80	80	80	20	20	20
PROZENTUAL SUMME				100			80			20		

GESAMT GRUPPE

OHNE VORLESWAHL

=====

VR/Typ/Path	VORBEHANDLUNG						NACHBEHANDLUNG					
	ABGESCHLAGENHEIT=JA			ABGESCHLAGENHEIT=NEIN			ABGESCHLAGENHEIT=JA			ABGESCHLAGENHEIT=NEIN		
	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert
01./H/P	x	x	x							x	x	x
02./H/P	x	x	x				x	x	x			
03./A/P	x	x	x							x	x	x
04./A/P	x	x	x				x	x	x			
05./H/P	x	x	x						x	x	x	
06./H/P	x	x	x							x	x	x
07./H/P	x	x	x				x	x	x			
08./H/P	x	x	x							x	x	x
09./H/O				x	x	x				x	x	x
10./H/P	x	x	x							x	x	x
11./H/P	x	x	x							x	x	x
12./H/P	x	x	x							x	x	x
13./H/P	x	x	x				x	x	x			
.....												
15./H/P	x	x	x				x	x	x			
17./A/P	x	x	x							x	x	x
.....												
19./A/P	x	x	x							x	x	x
.....												
21./H/P	x	x	x				x	x	x			
25./H/P	x	x	x							x	x	x
26./H/P	x	x	x							x	x	x
29./H/P	x	x	x							x	x	x
30./H/P	x	x	x				x	x	x			
.....												
S U M M E 4 Ws.	30	30	30	1	1	1	7	7	8	14	14	13
PROZENTUAL (n=21)	95,2	95,2	95,2	4,8	4,8	4,8	33,3	33,3	38,1	66,6	66,6	61,9
PROZENTUAL SUMME		95,2			4,8			38,9			65,1	

GRUPPE MISCHÄTIOLOGIE UND ALKOHOL-KOMBINIERT

VORLUSWAHL: ABGESCHLAGENHEIT JA IN VORBEHANDLUNG

NR./typ/path	VORBEHANDLUNG						NACHBEHANDLUNG					
	ABGESCHLAGENHEIT=JA			ABGESCHLAGENHEIT=NEIN			ABGESCHLAGENHEIT= JA			ABGESCHLAGENHEIT= NEIN		
	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert
08/M/P	x	x	x							x	x	x
09/A/P	x	x	x							x	x	x
09/A/P	x	x	x				x	x	x			
08/M/P	x	x	x							x	x	x
11/M/P	x	x	x							x	x	x
17/A/P	x	x	x							x	x	x
19/A/P	x	x	x							x	x	x
26/M/P	x	x	x							x	x	x
29/M/P	x	x	x							x	x	x
SUMME N. 20.	9	9	9				1	1	1	8	8	8
PROZENTUAL (nr9)	100	100	100				11,1	11,1	11,1	88,9	88,9	88,9
PROZENTUAL SUMME		100						11,1			88,9	

Abb. 89

GRUPPE CHRONISCHE HEPATITIS

VORLIEGE: ABGESCHLAGENHEIT JA IN VORBEHANDLUNG

VR/typ/path	VORBEHANDLUNG						NACHBEHANDLUNG					
	ABGESCHLAGENHEIT = JA			ABGESCHLAGENHEIT = NEIN			ABGESCHLAGENHEIT = JA			ABGESCHLAGENHEIT = NEIN		
	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert
02/V/P	x	x	x				x	x	x			
05/V/P	x	x	x						x	x	x	
06/V/P	x	x	x							x	x	x
07/V/P	x	x	x				x	x	x			
10/V/P	x	x	x							x	x	x
12/V/P	x	x	x							x	x	x
13/V/P	x	x	x				x	x	x			
21/V/P	x	x	x				x	x	x			
25/V/P	x	x	x							x	x	x
30/V/P	x	x	x				x	x	x			
SUMME n Zsh.	10	10	10				5	5	6	5	5	4
PROZENTUAL (n=10)	100	100	100				50	50	60	50	50	40
PROZENTUAL SUMME		100						53,3			46,6	

Abb. 90 A

VARIABLE APPETIT 310
=====

MESSZEITPUNKT 1

SCORE	JA	NEIN	SU.
JA	11		11
NEIN	8	2	10
SU.	19	2	21

$$\chi^2_1 = 5.44 \quad P = 0.019$$

VARIABLE ABGESCHLAGENHEIT
=====

MESSZEITPUNKT 1

SCORE	JA	NEIN	SU.
JA	7	13	20
NEIN		1	1
SU.	7	14	21

$$\chi^2_1 = 10.29 \quad P = 0.0013$$

MESSZEITPUNKT 2

SCORE	JA	NEIN	SU.
JA	10		10
NEIN	8	3	11
SU.	18	3	21

$$\chi^2_1 = 5.44 \quad P = 0.019$$

MESSZEITPUNKT 2

SCORE	JA	NEIN	SU.
JA	7	13	20
NEIN		1	1
SU.	7	14	21

$$\chi^2_1 = 10.29 \quad P = 0.0013$$

MESSZEITPUNKT 3

SCORE	JA	NEIN	SU.
JA	11		11
NEIN	8	2	10
SU.	19	2	21

$$\chi^2_1 = 5.44 \quad P = 0.019$$

MESSZEITPUNKT 3

SCORE	JA	NEIN	SU.
JA	8	12	20
NEIN		1	1
SU.	8	13	21

$$\chi^2_1 = 9.31 \quad P = 0.0022$$

Test: McNemar (mit kontin. Korrektur)

BESCHRIEBE

DIE VORWART

Schlüssel für den allgemeinen Leistungsstand:

0 = keine Angabe

1 = normale Leistungsfähigkeit

2 = ambulante Betreuung, leichte Arbeiten möglich

3 = weniger als 50 % am Tag bettlägerig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig

4 = weniger als 50 % am Tag bettlägerig, beschränkte Selbstversorgung noch möglich

5 = ständig bettlägerig

nr./typ./path	VORBEHANDLUNG LEISTUNGSSTAND			NACHBEHANDLUNG LEISTUNGSSTAND			Tendenz
	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	
01/V/P	4	4	4	2	2	2	+ 2
02/V/P	3	2	2	2	3	3	- 0,3
03/V/P	3	3	3	2	2	2	+ 1
04/V/P	3	3	3	2	2	2	+ 1
05/V/P	3	3	3	2	2	3	+ 0,6
06/V/P	3	3	3	2	2	2	+ 1
07/V/P	3	3	3	3	3	3	± 0
08/V/P	3	2	2	1	1	1	+ 1,3
09/V/P	1	1	1	1	1	1	± 0
10/V/P	2	2	2	1	1	1	+ 1
11/V/P	3	3	3	1	1	1	+ 2
12/V/P	2	2	2	1	1	1	+ 1
13/V/P	2	2	2	1	1	1	+ 1
...							
15/V/P	2	2	2	2	2	2	± 0
17/V/P	2	2	2	2	2	2	± 0
...							
19/V/P	3	3	3	2	2	2	+ 1
...							
21/V/P	2	2	2	2	2	2	± 0
25/V/P	3	3	3	2	2	2	+ 1
26/V/P	2	2	2	1	1	1	+ 1
29/V/P	4	4	4	2	2	2	+ 2
31/V/P	3	3	3	2	2	2	+ 1
...							
SUMME V. ...	56	54	54	36	37	38	+ 17,5
DIFFERENZ	2,67	2,58	2,58	1,72	1,76	1,81	+ 0,34
STANDARDABWICH.	± 0,73	± 0,75	± 0,75	± 0,56	± 0,61	± 0,67	± 0,54

VARIABLE LEISTUNGSZUSTAND

=====

MESSZEITPUNKT 1

SCOPE	1	2	3	4	5	SU.
1	1	1				2
2	4	3				7
3	1	8	1			10
4		2				2
5						
SU.	6	14	1			21

verbess. 15 verschlecht. 1 unveränd. 5 $P < 0.01$

MESSZEITPUNKT 2

SCOPE	1	2	3	4	5	SU.
1	1					1
2	5	3	1			9
3	1	7	1			9
4		2				2
5						
SU.	7	12	2			21

verbess. 15 verschlecht. 1 unveränd. 5 $P < 0.01$

MESSZEITPUNKT 3

SCOPE	1	2	3	4	5	SU.
1	1					1
2	5	3	1			9
3	1	6	2			9
4		2				2
5						
SU.	7	11	3			21

verbess. 14 verschlecht. 1 unveränd. 6 $P < 0.01$

Vorzeichentest (Dixon and Mood)

GRUPPE MISCHÄTIOLOGIE UND

AUCHOL-KOMBINIERT

Schlüssel für den allgemeinen Leistungsstatus:

- 0 = keine Angabe
 1 = normale Leistungsfähigkeit
 2 = ambulante Betreuung, leichte Arbeiten möglich
 3 = weniger als 50 % am Tag bettlägerig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig
 4 = weniger als 50 % am Tag bettlägerig, begrenzte Selbstversorgung noch möglich
 5 = ständig bettlägerig

nr./typ/path	VORBEHANDLUNG LEISTUNGSZUSTAND			NACHBEHANDLUNG LEISTUNGSZUSTAND			Tendenz
	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	
01/M/P	4	4	4	2	2	2	+ 2
03/A/P	3	3	3	2	2	2	+ 1
04/A/P	3	3	3	2	2	2	+ 1
08/M/P	3	2	2	1	1	1	+ 1,3
11/M/P	3	3	3	1	1	1	+ 2
17/A/P	2	2	2	2	2	2	± 0
19/A/P	3	3	3	2	2	2	+ 1
26/M/P	2	2	2	1	1	1	+ 1
29/M/P	4	4	4	2	2	2	+ 2
SUMME v. Abs.	27	26	26	15	15	15	+ 11,3
DURCHSCHNITT	3	2,89	2,89	1,67	1,6	1,6	+ 1,25
STANDARDABWEICHUNG	± 0,71	± 0,72	± 0,72	± 0,51	± 0,51	± 0,51	± 0,48

GRUPPE CHRONISCHE HEPATITIS

Schlüssel für den allgemeinen Leistungszustand:

- 0 = keine Angabe
 1 = normale Leistungsfähigkeit
 2 = ambulante Betreuung, leichte Arbeiten möglich
 3 = weniger als 90 % am Tag bettlägerig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig
 4 = weniger als 90 % am Tag bettlägerig, begrenzte Selbstversorgung noch möglich
 5 = ständig bettlägerig

nr./typ/peith	VORBEHANDLUNG LEISTUNGSZUSTAND			NACHBEHANDLUNG LEISTUNGSZUSTAND			Tendenz
	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	
02/IV/P	3	2	2	2	3	3	- 0,3
05/IV/P	3	3	3	2	2	3	+ 0,6
06/IV/P	3	3	3	2	2	2	+ 1
07/IV/P	3	3	3	3	3	3	$\pm$ 0
09/IV/P	1	1	1	1	1	1	$\pm$ 0
10/IV/P	2	2	2	1	1	1	+ 1
12/IV/P	2	2	2	1	1	1	+ 1
13/IV/P	2	2	2	1	1	1	+ 1
21/IV/P	2	2	2	2	2	2	$\pm$ 0
25/IV/P	3	3	3	2	2	2	+ 1
30/IV/P	3	3	3	2	2	2	+ 1
SUMME v. Abs.	27	26	26	19	20	21	+ 6,3
DURCHSCHNITT	2,46	2,17	2,17	1,78	1,8	1,9	+ 0,58
STANDARDABWEICHUNG	$\pm$ 0,69	$\pm$ 0,67	$\pm$ 0,67	$\pm$ 0,65	$\pm$ 0,75	$\pm$ 0,83	$\pm$ 0,43

GESAMT GRUPE

DIE VORLESUNG

=====

Nr./typ./path	VORBEHANDLUNG						NACHBEHANDLUNG					
	ENCEPHALOPATHIE= JA			ENCEPHALOPATHIE= NEIN			ENCEPHALOPATHIE= JA			ENCEPHALOPATHIE= NEIN		
	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert
01. H/P	x	x	x							x	x	x
02. H/P				x	x	x				x	x	x
03. H/P				x	x	x				x	x	x
04. H/P	x	x	x							x	x	x
05. H/P				x	x	x		x		x	x	
06. H/P				x	x	x				x	x	x
07. H/P				x	x	x				x	x	x
08. H/P				x	x	x				x	x	x
09. H/P				x	x	x				x	x	x
10. H/P				x	x	x				x	x	x
11. H/P				x	x	x				x	x	x
12. H/P				x	x	x				x	x	x
13. H/P				x	x	x				x	x	x
.....												
15. H/P				x	x	x				x	x	x
17. H/P				x	x	x				x	x	x
.....												
19. H/P				x	x	x				x	x	x
... .												
21. H/P				x	x	x				x	x	x
23. H/P				x	x	x				x	x	x
25. H/P				x	x	x				x	x	x
27. H/P	x	x	x							x	x	x
31. H/P				x	x	x				x	x	x
=====												
SUMME y Abs.	3	3	3	18	18	18	0	0	1	21	21	30
PROZENTUAL n=21:	14,3	14,3	14,3	85,7	85,7	85,7	0	0	4,8	100	100	95,2
PROZENTUAL 32+E	14,3			85,7			1,0			98,3		

GESAMT GRUPPE
OHNE VORLESUNG

NU/typ/path	VORBEHANDLUNG						NACHBEHANDLUNG					
	OBERSTIPATION = JA			OBERSTIPATION = NEIN			OBERSTIPATION = JA			OBERSTIPATION = NEIN		
	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert
01/M/P				x	x	x				x	x	x
02/M/P				x	x	x				x	x	x
03/M/P				x	x	x				x	x	x
04/M/P				x	x	x				x	x	x
05/M/P				x	x	x				x	x	x
06/M/P				x	x	x				x	x	x
07/M/P				x	x	x				x	x	x
08/M/P				x	x	x				x	x	x
09/M/D				x	x	x				x	x	x
10/M/P				x	x	x				x	x	x
11/M/P				x	x	x				x	x	x
12/M/P				x	x	x				x	x	x
13/M/P				x	x	x				x	x	x
.....												
15/M/P	x	x	x				x	x	x			
17/M/P				x	x	x				x	x	x
.....												
19/M/P				x	x	x				x	x	x
.....												
21/M/P				x	x	x				x	x	x
23/M/P				x	x	x				x	x	x
25/M/P	x	x	x				x	x	x			
29/M/P				x	x	x				x	x	x
31/M/P				x	x	x				x	x	x
.....												
SUMME V. 200.	2	2	2	19	19	19	2	2	2	19	19	19
PROZENTUAL (n=21)	7,52	7,52	9,52	90,48	90,48	90,48	7,52	7,52	9,52	90,48	90,48	90,48
PROZENTUAL SUMME		9,52			90,48			9,52			90,48	

GESAMT GRUPPE

OHNE VORAUSWAHL

NR/bsp/path	VORBEHANDLUNG						NACHBEHANDLUNG					
	SPUDOMEGALIE =JA			SPUDOMEGALIE =NEIN			SPUDOMEGALIE =JA			SPUDOMEGALIE =NEIN		
	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert
01/V/P	x	x	x				x	x	x			
02/V/P	x	x	x				x	x	x			
03/V/P	x	x	x				x	x	x			
04/V/P	x	x	x				x	x	x			
05/V/P	x	x	x				x	x	x			
06/V/P	x	x	x				x	x	x			
07/V/P	x	x	x				x	x	x			
08/V/P				x	x	x				x	x	x
09/V/Q				x	x	x				x	x	x
10/V/P	x	x	x				x	x	x			
11/V/P	x	x	x				x	x	x			
12/V/P				x	x	x				x	x	x
13/V/P				x	x	x				x	x	x
.....												
15/V/P				x	x	x				x	x	x
17/V/P				x	x	x				x	x	x
.....												
19/V/P	x	x	x				x	x	x			
.....												
21/V/P	x	x	x				x	x	x			
25/V/P	x	x	x				x	x	x			
26/V/P				x	x	x				x	x	x
29/V/P	x	x	x				x	x	x			
30/V/P				x	x	x				x	x	x
.....												
S U M M E N	13	13	13	8	8	8	13	13	13	8	8	8
PROZENTUAL n=21:	61,91	61,91	61,91	38,09	38,09	38,09	61,91	61,91	61,91	38,09	38,09	38,09
PROZENTUAL SUMME	61,91			38,09			61,91			38,09		

GESAMT GRUPPE

ONE VORWAHL

NR./typ/path	VORBEHANDLUNG						NACHBEHANDLUNG					
	UMGEHUNGSKREISLAUF=JA			UMGEHUNGSKREISLAUF=NEIN			UMGEHUNGSKREISLAUF=JA			UMGEHUNGSKREISLAUF=NEIN		
	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert	1.Wert	2.Wert	3.Wert
01/4/P	x	x	x				x	x	x			
02/4/P				x	x	x				x	x	x
03/4/P	x	x	x				x	x	x			
04/4/P	x	x	x				x	x	x			
05/4/P	x	x	x				x	x	x			
06/4/P	x	x	x				x	x	x			
07/4/P	x	x	x				x	x	x			
08/4/P				x	x	x				x	x	x
09/4/P				x	x	x				x	x	x
10/4/P				x	x	x				x	x	x
11/4/P	x	x	x				x	x	x			
12/4/P				x	x	x				x	x	x
13/4/P				x	x	x				x	x	x
.....												
15/4/P				x	x	x				x	x	x
17/4/P				x	x	x				x	x	x
.....												
19/4/P	x	x	x				x	x	x			
.....												
21/4/P				x	x	x				x	x	x
23/4/P				x	x	x				x	x	x
26/4/P				x	x	x				x	x	x
29/4/P	x	x	x				x	x	x			
31/4/P				x	x	x				x	x	x
S U M M E N	9	9	9	12	12	12	9	9	9	12	12	12
PREZENTUAL (ne 21)	42,86	42,86	42,86	57,14	57,14	57,14	42,86	42,86	42,86	57,14	57,14	57,14
PREZENTUAL SUMME	42,86			57,14			42,86			57,14		

GESAMTGRUPPE

OHNE VORANALYSE

VORBEHANDLUNG				NACHBEHANDLUNG			
LEBERGRÖSSE in cm				LEBERGRÖSSE in cm			
VR/typ/path	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	Tendenz
01/V/P	13	14	14	13	13	12	- 1
02/V/P	12	12	12	12	12	12	± 0
03/V/P	15	16	14	14	13	12	- 2
04/V/P	15	14	14	15	14	13	- 0,5
05/V/P	15	11	12	11	12	11	- 1,5
06/V/P	16	14	16	13	12	12	- 3
07/V/P	13	16	15	16	14	15	+ 0,5
08/V/P	14	14	12	13	13	12	- 0,6
09/V/P	12	12	12	12	12	12	± 0
10/V/P	13	13	12	10	13	10	- 1,6
11/V/P	14	14	14	15	14	15	+ 0,6
12/V/P	13	10	10	11	12	11	+ 0,5
13/V/P	13	12	12	12	11	12	- 0,6
.....							
15/V/P	10	11	13	13	11	12	+ 0,6
.....							
17/V/P	13	10	12	12	12	11	± 0
19/V/P		16	14	12	14	14	- 1,6
21/V/P	13	11	12	12	12	11	- 0,5
25/V/P	11	10	13	13	10	10	- 0,5
26/V/P	16	16	15	15	13	12	- 2,5
29/V/P	19	16	16	12	12	11	- 5
30/V/P	10	9	11	11	12	11	+ 1,5
SUMME 4 Zeil.	269	271	275	267	261	251	- 17
Durchschnitt (n=21)	13,45	12,90	13,10	12,71	12,43	11,95	- 0,31
Standardabweichung	± 2,01	± 2,32	± 1,40	± 1,55	± 1,1	± 1,36	± 1,21

$$p = 0,20$$

$$p = 0,24$$

$$p = 0,005$$

Multipler Wilcoxon Paardifferenzen Test immer 1. Spalte gegen 2.3....

Spalte	Anz	Min	Max	Median	1.Quart.	3. Quart.	
1	20	10.00	18.00	13.00	12.00	15.00	vor 1. Meßpunkt
2	21	10.00	16.00	12.00	12.00	13.00	nach 1. Meßpunkt
3	21	9.00	16.00	13.00	11.00	14.00	vor 2. Meßpunkt
4	21	10.00	14.00	12.00	12.00	13.00	nach 2. Meßpunkt
5	21	10.00	16.00	13.00	12.00	14.00	vor 3. Meßpunkt
6	21	10.00	15.00	12.00	11.00	12.00	nach 3. Meßpunkt

Für Test Anzahl 0-Bereinigt

1. u. 2 Spalte	Anz. = 16	T = 43.50	z = 1.2669	P = 0.2052
3. u. 4 Spalte	Anz. = 14	T = 34.00	z = 1.1614	P = 0.2455
5. u. 6 Spalte	Anz. = 14	T = 8.00	z = 2.7936	P = 0.0052

Spalten Nummer aus Original-Datei KEUDEL

Z Statistik gueltig fuer N > 25

Multipler Wilcoxon Paardifferenzen Test immer 1. Spalte gegen 2, 3
(aus gepoolter Datei)

Spalte	Anz	Min	Max	Median	1. Quart.	3. Quart.	
1	21	10.00	15.67	12.33	12.00	14.67	vor Behandlung
2	21	11.00	14.67	12.00	11.67	13.33	nach Behandlung

Für Test Anzahl 0-Bereinigt

1. u. 2 Spalte	Anz. = 17	T = 21.00	z = 2.6273	P = 0.0086
----------------	-----------	-----------	------------	------------

Spalten Nummer aus Original-Datei KEUDEL

Z Statistik gueltig für H > 25

DESKRIPTIONSGRUPPE

Schlüssel für die Leberkonsistenz

OHNE VORAUSNAHMEN

0 = keine Angabe

1 = weich

2 = mittelderb

3 = derb

4 = hart

	VORBEHANDLUNG			NACHBEHANDLUNG			
	LEBERKONSISTENZ			LEBERKONSISTENZ			
NR./typ./path	1. Wert	2. Wert	3. Wert	1. Wert	2. Wert	3. Wert	Tendenz
01./V/P	3	3	3	3	3	3	± 0
02./V/P	2	2	2	2	2	2	± 0
03./V/P	3	3	3	2	2	2	- 1
04./V/P	3	3	3	3	3	3	± 0
05./V/P	3	3	3	3	3	3	± 0
06./V/P	2	2	2	2	2	2	± 0
07./V/P	3	3	3	3	3	3	± 0
08./V/P	3	3	3	3	3	2	- 0,3
09./V/P	2	2	2	2	2	2	± 0
10./V/P	2	2	2	2	2	2	± 0
11./V/P	3	3	3	2	2	2	- 1
12./V/P	2	2	2	2	2	2	± 0
13./V/P	2	2	2	2	2	2	± 0
.....							
15./V/P	2	2	2	2	2	2	± 0
.....							
17./V/P	2	2	2	2	2	2	± 0
19./V/P	3	3	3	2	2	2	- 1
21./V/P	2	2	2	2	2	2	± 0
25./V/P	2	2	2	1	1	1	- 1
26./V/P	3	3	3	2	2	2	- 1
29./V/P	4	4	4	3	3	3	- 1
30./V/P	2	2	2	2	2	2	± 0
SUMME v. 100.	53	53	53	47	47	46	- 6,3
Durchschnitt (n=21)	2,52	2,52	2,52	2,24	2,24	2,19	- 0,30
Standardabweichung	$\pm 0,6$	$\pm 0,6$	$\pm 0,6$	$\pm 0,54$	$\pm 0,54$	$\pm 0,52$	$\pm 0,38$

VARIABLE LEBERKONSISTENZ

=====

MESSZEITPUNKT 1

SCOPE	1	2	3	4	SU.
1					
2	1	10			11
3		4	5		9
4			1		1
SU.	1	14	6		21

verb. 6 verschlecht. 0 unveränd. 15 $P < 0.01$

MESSZEITPUNKT 2

SCOPE	1	2	3	4	SU.
1					
2	1	10			11
3		4	5		9
4			1		5
SU.	1	14	6		21

verb. 6 verschlecht. 0 unveränd. 15 $P < 0.01$

MESSZEITPUNKT 3

SCOPE	1	2	3	4	SU.
1					
2	1	10			11
3		5	4		9
4			1		1
SU.	1	15	5		21

verb. 7 verschlecht. 0 unveränd. 14 $P < 0.01$

Klinische Ergebnisse bei Gesamtgruppe ohne Vorauswahl

Parameter	Vorbehandlung		Nachbehandlung	
	Ja (%)	Nein (%)	Ja (%)	Nein (%)
Aszites	42,90	57,10	1,60	98,40
Blutungsdiathese	42,90	57,10	14,30	85,70
Leberhautzeichen	68,30	31,70	28,60	71,40
Meteorismus	76,20	23,80	38,10	61,90
Appetit	50,80	49,20	88,90	11,10
Abgeschlagenheit	95,20	4,80	34,90	65,10
Encephalopathie	14,30	85,70	1,60	98,40
Obstipation	9,52	90,48	9,52	90,48
Splenomegalie	61,91	38,09	61,91	38,09
Umgehungskreislauf äußerlich	42,86	57,14	42,86	57,14

Abb. 100

Klinische Ergebnisse: Pathologische Befunde vor Behandlungsbeginn zu einer Gruppe (= 100 %) zusammengefaßt

Parameter	Gruppe	Vorbehandlung		Nachbehandlung	
		Ja (%)	Nein (%)	Ja (%)	Nein (%)
Blutungsdiathese	Gesamtgruppe (n = 9)	100	-	33,3	66,6
Leberhautzeichen	Gesamtgruppe (n = 14)	100	-	42,9	57,1
Meteorismus	Gesamtgruppe (n = 16)	100	-	50,0	50,0
Appetit	Gesamtgruppe (n = 10)	-	100	80,0	20,0
Abgeschlagenheit	Mischätiologie (Alkohol und chron. Hepatitis n = 9)	100	-	11,1	88,9
Abgeschlagenheit	Chronische Hepatitis (n = 10)	100	-	53,3	46,6

Abb. 101

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ADELMANN GRILL, B.: Wirkung von Liv. 52 auf Zellproliferation, DNA-Synthese, Proteinsynthese und Toxizität humaner Embryofibroblasten, Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried (1983), Veröffentlichung in Vorbereitung.
2. AGARAWAL, V. K. and SAREEN, MEENA: Clinical Trial of Liv. 52 Drops in Infective Hepatitis - A Comparative Study with Broad Spectrum Antibiotics and Corticosteroids. Probe (1976):2, 112
3. AMMON, H. P. T., KEMPER, F. H.: Ayurveda. Die medizinische Welt 4/1982, 3-8.
4. AMMON, H. P. T.: Die traditionelle Medizin in Indien - Ayurveda, in: Jahrbuch für Yoga, herausgegeben von Roque Lobo, 1981, 137-158, O. W. Barth-Verlag/Scherz-Verlag.
5. ARORA, MAJOR J. K.: Role of Various Types of Treatment in Infectious Hepatitis. Armed Forces med. J. (1969):3, 362
6. ASLAM, M., ASLAM, M.: The Anabolic Activity of Liv. 52. Probe 18, 74 (1979)
7. ATHAVALLE, V. B.: Mechanisms of Anorexia and Effect of Liv. 52 on food intake. Probe 6, 12 (1966)
8. BAI, K. I. et al.: Therapy of Anorexia with Liv. 52. The Antiseptic (1970):67, 615.
9. BEHL, P. N.: Liv. 52 in Dermatology. Probe (1972): 2, 100.
10. BERG, P. A.: Review of clinical trials using cortisone and azathioprine, in: Connective Tissue of the Normal and Fibrotic Human Liver, edited by U. Gerlach, G. Pott, J. Rauterberg, B. Foss, Seite 227-236, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1982.
11. BHANDARI, B.: Management of Protein-Calorie Malnutrition with Liv. 52 as an Adjuvant. Probe 15, 245 (1976)
12. BHANDARI, N. R., GUPTA, S.: Liv. 52 Therapy in Malnutrition. Probe 13, 83 (1974)
13. BHANDARI, N. R. and GUPTA, SHASHI: Liv. 52 in Infective Hepatitis. Probe (1974): 1, 68

14. BILLEWICZ, W. Z.: The efficiency of matched samples: an empirical investigation. *Biometrics* 1965; 21: 623-43.
15. BIRKMAYER, J.: Wirkung von Liv. 52 auf das Wachstum des Hamstermelanoms. *Zellbiologisches Institut der Universität München* (1982), unveröffentlichte Beobachtungen
16. BODE, J. CH., U. SCHMIDT, K. H. DÜRR: Zur Behandlung der akuten Virushepatitis mit Silymarin. *Med. Klin.* 72 (1977) 513
17. BROWN, B. W. Jr., The crossover experiment for clinical trials. *Biometrics* 1980; 36: 69 - 79.
18. BURTON, K. (1956), *Biochem. J.* 62, 315-323
19. CAMPBELL, D. T., STANLEY, J. C.: Experimental and Quasi-Experimental Design for Research on Teaching. In: *Handbook of Research on Teaching*, Edited by N. L. Gage. Rand McNally & Company. Chicago, (1963) 171 - 213.
20. Central Council for Research in Indian Medicine and Homoeopathy: *Pharmacopoeial Standards for Ayurvedic Formulations*, New Delhi, 1976.
21. CHOPRA, R. N., NAYAR, F. L., CHOPRA, I. C.: *Glossary of Indian Medicinal Plants*, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi, 1956.
22. CHOPRA, R. N., CHOPRA, I. C. VARMA, B. S.: *Supplement to Glossary of Indian Medicinal Plants*, Publications and Information Directorate, Hillside Road, New Delhi 12, 1968.
23. CLEVELAND, W. S.: Robust locally weighted Regression and Smoothing Scatterplots. *Journal of the American Statistical Association*, December 1979, Vol. 74, No. 368, Theory and Methods Section, 829-836.
24. COLE, J. W. L., GRIZZLE, J. E.: Applications of multivariate analysis of variance to repeated measurements experiments. *Biometrics* 1966; 22:811-828.
25. DABRAL, P. K. et al.: Anorexia in Osteoarticular Tuberculosis. *Probe* 15, 199 (1976)
26. DAMLE, V. B., DESHPANDE, K. J.: Anabolic Effect of Liv. 52. *The Ind. Practitioner* 19, 357 (1966)

27. DASGUPTA M., MUKERJEE, A. B.: B.S.P. Test in the Evaluation of Therapy in Hepatic Cirrhosis by an Indigenous Drug - Liv. 52. The Ind. Practit. (1970) 12, 739.
28. DASTUR, J. F.: Medicinal Plants of India and Pakistan, D. P. Tharaporevala Sons & Co., 1962, Bombay.
29. DAVE, D. S. et al.: Clinical Evaluation of Liv. 52 Therapy in Malnutrition During Infancy and Childhood. Probe 13, 1 (1973)
30. DAVIS, R., RIBNER, H. S., KEUNG, E., SONNENBLICK, E. H., LEJEMTEL, T. H.: Treatment of chronic congestive heart failure with captopril, an oral inhibitor of angiotensin-converting enzyme. N. Engl. J. Med. 1979; 30:117-121.
31. DAYAL, R. S. et al.: Liv. 662 Therapy in Cases of Malnutrition, Infectiv Hepatitis, Infantile Cirrhosis and Anorexia (A Clinico-Pathological Study). Antiseptic 71, 2 (1974)
32. DECREE, J., VORHAEGEN, H., DE COCK, W., BRUGMANS, J.: The effect of Levamisole on the immunologic response of HB Ag-positive patients. Digestion 10 (1974) 306
33. DEGENRING, F. H., SCHATTON, W., HOTZ, W.: Atherosklerose Behandlung mit Etofibrat retard. Fortschritte der Therapie, Nr. 30, (1983), 1391-1396.
34. DESAI, ILA, V., DUDHIA, M. V. and GANDHI, V. K.: A Clinical Study on Infective Hepatitis Treated with Liv. 52. Ind. Ped. (1977):3, 197
35. DESMYTER, J., DE GROOTE, J., DESMET, V. J., BILLIAU, A., RAY, M. B., BRADBURNE, A. F., EDY, V. G., DE SOMER, P.: Administration of human fibroblast interferon in chronic hepatitis B-infection. Lancet 1976/I, 645
36. EISENBURG, J.: Epidermiologie, Pathogenese und Klinik alkoholischer Leberschäden. In: Klinische Hepatologie, herausgegeben von H. A. Kühn und H. Wernze, 6, 133-152, Georg Thieme Verlag 1979.
37. FAVNUR, H. V.: A Handbook of Ayurvedic Materia Medica with Principles of Pharmacology and Therapeutics, published by Dr. Jathar & Sons, Belgaum, 1950.
38. FÖRSTER, CH.: Persönliche Mitteilung von bisher unveröffentlichten experimentellen Ergebnissen, 1981.
39. FRANK, W.O., RAYYES, A.N., WASHINGTON, A. and HOLT, P.R.: Effect of acute ethanol administration upon hepatic regeneration. J. Lab. Clin. Med., Vol. 93, No. 3, March 1979.

40. FULLA, G.: The Pharmacology and toxicology of anti-fibrotic agents, in: *Connective Tissue of the Normal and Fibrotic Human Liver*, edited by U. Gerlach, G. Pott, J. Rauterberg, B. Voss, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982, S. 219-226
41. GAJARAJ, A. et al.: Clinical Trial with Liv. 52 in Cases of Malignant Diseases Treated at the Barnard Institute of Radiology. *Antiseptic* (1972): 8, 570.
42. GAVRAS, H., BRUNNER, H. R., TURINI, G. A. et al.: Anti-hypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14 225 in man. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 991-995.
43. GÜGGELMANN, W., GREIM, H.: Prüfung von Liv. 52 auf Mutagenität im AMES-Test, GSF Neuherberg (1982), unveröffentlichte Beobachtungen
44. Government of India, Ministry of Health and Family Planning, Dept. of Health: *The Ayurvedic Formulary of India, Part, I*, The Controller of Publications, New Delhi, 1978.
45. GREENBERG, H. B., POLLARD, R. B., LUTWICK, L. I., GREGORY, P. B., ROBINSON, W. S., MERIGAN, T. C.: Effect of human leucocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *New Engl. J. Med.* 295 (1976) 517
46. GRIZZLE, J. E.: The two-period change-over design and its use in clinical trials. *Biometrics* 1965; 21:467-480.
47. HABIBULLAH, C. M., VINOD CHANDRA, PADMANABAN, C. G., RAMAKRIHNA, R. : Liv. 52 in Acute Viral Hepatitis, Results of a Double Blind Study. *Antiseptic* (1978):75, 491
48. HAYNES, R. B., SACKETT, D. L., TAYLOR, D. W., GIBSON, E. S., JOHNSON, A. L.: Absenteeism from work after detection and labeling of hypertensive patients. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299: 741-744.
49. HEINRICH, H. C.: Vitamin-Stoffwechsel und Vitamin-Therapie bei Lebererkrankungen - unter besonderer Berücksichtigung des Vitamins B12, der Folsäure und anderer B-Vitamine. *Med. Welt* 17 N.F. (1966) 1791
50. HILLS, M., ARMITAGE, P.: The two-period cross-over clinical trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1979; 8:7-20.
51. HIMALAYA DRUG CO.: Effect of Liv. 52 Drops on Growth of Mice, Probe, 13, 1967.

52. HUITSON, A., POLONIECKI, J., HEWS, R., BARKER, N.: A review of cross-over trials. *Statistician* 1982; 31: 71-80.
53. IMMICH, H.: Stellungnahme zu der Arbeit von B. Stoll, U. Scholz u. W. Haase: Gibt es eine sinnvolle Lebertherapie? *Intern. Praxis* 16 (1976) 849
54. Indian Council of Medical Research: *Medicinal Plants of India*, Vol. I, New Delhi, 1976.
55. INGELFINGER, J., MOSTELLER, F. M., THIBODEAU, L., WARE, J.: *Biostatistics in clinical medicine*. New York: Macmillan, 1983.
56. IYENGAR, M. A.: *Bibliography of Investigated Indian Medicinal Plants (1950-75)*, Kasturba Medical College, Manipal, 1976
57. JAIN, S., THOMAS, H. C., SHERLOCK, S.: The effect of lymphocytic transfer-factor on hepatitis B surface antigen positive chronic liver disease. *Gut* 16 (1975) 836
58. JOGLEKAR, G. V., J. H. BALWANI: Allyl Alcohol Induced Hepatotoxicity in Rats and its Protection by Liv. 52, *J. Exp. Med. Sc.* 11, 7 (1967)
59. JOGLEKAR, G. V., C. M. LEEVY: Effect of an Indigenous Drug on I.C.G. (Indocyanine Green): Clearance and Autoradiographic Patterns in Albino Rats with Experimentally Induced Hepatotoxicity. *Journal of the Indian Medical Profession*, 1970, 12, 7480
60. JOGLEKAR, G. V., et al.: Liv. 52-Induced Modification of Barbiturate Hypnosis in Albino Rats. *Maharashtra Med. J.* 2, 67 (1977)
61. JOGLEKAR, G. V., et al.: Protection by Indigenous Drugs Against Hepatotoxic Effects of Carbon Tetrachloride in Mice, *Acta pharmacol. et toxicol.* 20, 73 (1963)
62. KALE, A. K., KULKARNI, S. D. et al.: Effect of Liv. 52 on Growth and Alcohol Induced Hepatic Dysfunction in Rats. *Current Med. Pract.*, 10, 240 (1966).
63. KARANDIKAR S. M. et al.: Protection by Indigenous Drugs Against Hepatotoxic Effects of Carbon Tetrachloride in Mice, *Acta pharmacol. et toxicol.* 20, 73 (1963)
64. KARNOFSKY: *Cancer* 1 (1948) 634 - 656
65. KELKAR, S. S. and MAHAJAN, R. K.: Effect of an Indigenous Preparation Liv. 52 on Hepatitis B Antigen-Carriage. *Probe* (1978):2, 150

66. KERSHNER, R. P., FEDERER, W. T.: Two-treatment cross-over designs for estimating a variety of effects. J. Am. Stat. Assoc. 1981; 76: 612-619.
67. KHETARPAL, S. K. and VEERA KUMAR, E.: Liv. 52 Therapy in Infective Hepatitis. Probe (1974):1, 59
68. KHETARPAL, S. K. et al.: Malnutrition, Hepatic Function and Liv. 52 Therapy. Curr. Med. Practice 16, 481 (1972)
69. KIMBEL, K. H.: Effects of (+)Cianidanol-3, The Lancet, March 27, 1982, No. 8274, 737
70. KÜHN, H. A., AUER I., RICHTER E.: Therapie chronischer Leberkrankheiten in: Klinische Hepatologie, herausgegeben von H. A. Kühn und H. Wernze, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1979, S. 9.10)
71. KULKARNI, H.: Some Observations with Liv. 52 Therapy in Cases of Malignancy. Probe 235, (1978)
72. KULKARNI, S. D., G. V. JOGLEKAR: Effect of Liv. 52 on Growing Rats under the Influence of Corticosteroids, Indian Practitioner 1970, 5, 299.
73. KULKARNI, S. D., et al.: Study on Liv. 52 - An Indigenous Anabolic Compound, Ind. Practitioner 1971, 2, 145.
74. KUMMERMEHR, H.: Wirkung einer standardisierten Liv. 52-Behandlung auf die akuten und chronischen Folgen einer zytoletalen Behandlung bei der Maus, GSF Neuherberg (1982), unveröffentlichte Beobachtungen.
75. KURIYAMA, K., SZE, P. Y. and RAUSCHER, G. E.: Effects of acute and chronic ethanol administration on ribosomal protein synthesis in mouse brain and liver. Life Sci, 10, 181, 1971.
76. KURUP, P. N. V.: The Science of Life, World Health, Nov. 1977, 12 - 15.
77. KURUP, P. N. V.: Hand Book of Medicinal Plants, Vol. I, Central Council for Research in Ayurveda and Siddha, New Delhi, 1977.
78. KURUP, P. N. V., RAMADAS, V. N. K., SHRI PRAJAPATHI JOSHI: Hand Book of Medicinal Plants, Central Council for Research in Ayurveda and Siddha, New Delhi, 1979.
79. LAKSHMIPATHI, A.: Ayurvedic Encyclopaedia, Vol. I - Theories of Ayurveda, Madras, 1959
80. LAKSHMIPATHI, A.: Ayurvedic Encyclopaedia, Vol. II - Practice of Ayurveda, Madras, 1959

81. LAVORI, P., LOUIS, T. A., BAILAR, J. C., POLANSKY, M.: Designs for experiments - parallel comparisons of treatment. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 1291-1299.
82. LAYARD, M. W. J., ARVESEN, J. N.: Analysis of Poisson data in crossover experimental designs. *Biometrics* 1978; 34: 421-428.
83. LIEBER, C. S., BARAONA, E., BOROWSKY, S. A., LEO, M. A.: Effect of Ethanol on Lipoprotein and Protein Export from the Liver and its Relationship to Progressive Alcoholic Liver Injury. *Falk Symposium 22, Membrane Alterations as Basis of Liver Injury*, ed. by Hans Popper, Leonardo Bianchi and Werner Reutter, p. 327-341, MTP Press, 1977.
84. MADAUS, G.: *Lehrbuch der biologischen Heilmittel*, Vol. I, II und III, Goerg Olms Verlag, Hildesheim, 1976.
85. MAHLER, H.: The staff of Aesculapius, *World Health*, Nov. 1977, 3
86. MALLIK, K. K., PAL, M. B.: Role of Liv. 52 in Hepatitis and Cirrhosis of the Liver. *Current Medical Practice* 23, 5 (1979)
87. MATHUR, P. S.: Some Clinical Observations on the Use of Liv. 52 (an Indigenous Drug) in Cases of Cirrhosis of Liver in Children. *Curr. Med. Pract.* 2, 107 (1957)
88. MAZUMDAR, H. and MAZUMDAR, M.: Trial of Liv. 52 in Infectious Hepatitis in Children in Goa. *Probe* (1974):1, 28
89. MEHROTRA, M. P. and DINESH CHANDRA MATHUR: Liv. 52 Trial in Infective Hepatitis. *Antiseptic* (1973):2, 114
90. MEHROTRA, M. P., TANDAN, S.: Liv. 52, A Clinico-biochemical Trial in Hepatic Cirrhosis. *Curr. Med. Pract.*, 1 (1973)
91. MITCHELL, J. R., D. J. JOLLOW: Metabolic Activation of Drugs to Toxic Substances. *Gastroenterology* 68, 392 (1975)
92. MORRISON, D. F.: *Multivariate statistical methods*. 2nd ed. New York: McGraw Hill, 1976.
93. MOSTELLER, F., TUKEY, J. W.: *Data analysis and regression: a second course in statistics*. Reading, Mass.: Addison-Wesley, 1977.
94. MUJUMDAR, S. M., R. D. KULKARNI: Paracetamol Induced Hepatotoxicity and the Protective Effect of Liv. 52. *Ind. Practit.* 30, (1977)

95. MUKERJEE, A. B. and DASGUPTA, M.: Treatment of Viral Hepatitis by an Indigenous Drug - Liv. 52. Ind. Practit. (1970):6, 357
96. MUKERJEE, A. B., DASGUPTA, M.: Cirrhosis of Liver. Results of Treatment with an Indigenous Drug: Liv. 52. Probe 11, 1 (1971)
97. MUKERJEE, A. B., DASGUPTA, M.: Hepatic Cirrhosis in the Tropics. The Indian Practitioner (1970), 12, 739.
98. MUKHERJI, J. P.: Treatment of Anorexia by Liv. 52. Probe 9, 25 (1969)
99. MUNUSWAMY, G. et al.: Place of Liv. 52 as an Adjuvant to Chemotherapy of Malignant Disease. Probe 15, 1, (1975)
100. NADKARNI, K. M.: Indian Materia Medica, Vol. I, Bombay Popular Prakashan, 1976
101. NADKARNI, K. M.: Indian Materia Medica, Vol. II, Bombay Popular Prakashan, 1976
102. PACKER, M., MELLER, J., MEDINA, N., GORLIN, R., HERMAN, M. V.: Rebound hemodynamic events after the abrupt withdrawal of nitroprusside in patients with severe chronic heart failure. N. Engl. J. Med. 1979; 301:1193-1197.
103. PAI V. R. et al.: Liv. 52 Therapy in Hypoproteinaemia. J.I.M.P. 19, 8447 (1972)
104. PATEL, G. T., MRUTHYUNJAYANNA, B. P., SEETHARAM, T. D. and CHANNE GOWDA, A. C.: Liv. 52 Therapy in Viral Hepatitis. Probe (1972):11,112
105. PATEL JAL R., SADRE N. L.: Effect of Liv. 52 on Structural and Functional Damage Caused by Some Hepatotoxic Agents, Probe 1, 19 (1963).
106. PATNEY, N. L. et al.: Liv. 52 - A New Therapeutic Agent in the Management of Steatorrhoea of Cirrhosis of the Liver. J. Res. Ind., 1 (1973)
107. PECK, G. L., OLSEN, T. G., YODER, F. W. et al.: Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. N. Engl. J. Med. 1979; 300:329-333.
108. FERRY, L. M.: Medicinal Plants of East and Southeast Asia, MIT Press, Cambridge, 1980.
109. PHADKE, M. A. et al.: Role of Liv. 52 in Children with Malnutrition. Probe 17, 160 (1978)

110. POPPER, H.: Summary of the Conference, in: *Connective Tissue of the Normal and Fibrotic Human Liver*, edited by U. Gerlach, G. Pott, J. Rauterberg, B. Voss, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982, S. 246-258.
111. PRASAD G. C.: *Electron Microscopic Study of the Liver After Prolonged Use of Alcohol. Probe*, 179 (1980).
112. PRASAD G. C.: *Tissue Culture and Electron Microscopic Study on Regeneration of Liver with Liv. 52*, *Cell Biology* 3, 2 (1976)
113. PRASAD G. C., R. C. GUPTA: *Ultrastructural Study on the Regeneration of Liver under the Influence of Liv. 52*. Abstract: Ninth Annual Conference of the Electron Microscope Society of India, Lucknow 1976.
114. PRASAD, L. S. N.: *Long-term Studies on the Therapy of Hepatic Damage and Cirrhosis of Liver*. *Current Med. Practice* 12, 1071 (1971).
115. PUNSHI, S. K., ABROAL, S., AMRAVATI, M. S.: *Liv. 52 in Vitiligo. Probe* (1970): 1, 12.
116. QUAZI I. H., *Effect of Liv. 52 on Biochemical and Functional Abnormalities of the Liver. Probe*, 5 (1), 1 (1965)
117. RAMALINGAM, V., SUNDARAVALLI, N. and BALAGOPAL RAJU, V.: *Liv. 52 Studies in Acute Hepatitis. Probe* (1972):3, 157
118. RAMESH, A., HYMA, B.: *Traditional Medicine in an Indian City*, *World Health Forum* 2 (4) : 495-499 (1981)
119. REDDY, Y. R. et al.: *A Clinical Study of the Effect of Liv. 52 on the Growth Pattern of Normal and Malnourished Children in a Rural Area - 310 Cases*. *Pediatric Clinics of India*, 3, 157 (1975).
120. RENIS, M., GIOVINE, A. and BERTOLINO, A.: *Protein synthesis of ferritin and albumin by different populations of liver polysomes*. *Science*, 164, 584, 1969.
121. ROJKIND, M. et al.: *Colchicine: An old Drug for an ancient Problem*, in: *Connective Tissue of the Normal and Fibrotic Human Liver*, edited by U. Gerlach, G. Pott, J. Rauterberg, B. Voss, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982, S. 237-241.
122. RUBIN, E.: *The spectrum of alcoholic liver injury*. In: *The Liver*, hrsg. von E. A. Call, F. K. Mostofi. Williams & Wilkins, Baltimore 1973 (S. 199-217).

123. SAMA, S. K., KRISHNAMURTY, L., RAMACHANDRA, K. and KRISHAN LAL: Efficacy of an Indigenous Compound Preparation Liv. 52 in Acute Viral Hepatitis - A Double-blind Study. Ind. J. med. Res. (1976):5, 738
124. SANYAL, P. K.: The Story of Medicine and Pharmacy in India, published by Shri Amitava Sanyal, Calcutta, 1964.
125. SAXENA A., N. K. GARG: Effect of Liv. 52 on Hepatic Enzymes. Probe 1980. Auszug aus: Ind. J. Exp. Biol. 7, 662 (1979)
126. SAXENA A. et al.: Effect of Liv. 52 on Liver Lipids, Indian J. Exp. Biol. 18, 1330 (1980)
127. SAXENA, S.: Liv. 52 in Anorexia in Pediatric Practice. Current Med. Practice, 15, 580 (1971).
128. SCHARFREITER, C. R.: Ayurveda, Schweiz. Med. Wochenschrift, 106. 565-572 (1976).
129. SEGLEN, P. O. (1979) In: Liver Carcinogenesis (Lapsis, K. and Johannessen, J. V., Hrsg.) Hemisphere Publishing Corp., Washington, New York, London, 381-390.
130. SHANTILAL C. SHETH: Cirrhosis of Liver. Probe 7, 168 (1968)
131. SHARMA, N. L., MEHTA, S. K.: Studies on Liv. 52 in Hepatic Disorders. Part II: Indian Childhood Cirrhosis and Miscellaneous Conditions - 97 Cases. Probe, Jan., 126 (1975)
132. SHETH, Sh. A. et al.: Cirrhosis of Liver. Bharat Med. J. 2, 130 (1970)
133. SHETH SHANTILAL C. et al.: Therapy of Cirrhosis of Liver and Liver Damage with Indigenous Drugs - Experimental and Clinical Studies. Indian J. Ped. 149, 202 (1960)
134. SHULMAN, ST., SCHULKIND, M., AYOMB, E.: Transfer-factor therapy of chronic hepatitis, Lancet 1974, Vol. II, 650
135. SINGH, K. K., SINGH, Y. K., SINHA, S. K., SHARMA, V. and MISHRA, B. N.: Observations on the Treatment of Infective Hepatitis with an Indigenous Drug. Ind. med. J. (1977):5, 69
136. SINGH, K. K. et al.: Liv. 52 in the Treatment of Cirrhosis of Liver - Certain Observations. Antiseptic 7, 393 (1979)

137. SINGH, M., AGARWAL, V. K.: Study of Liv. 52 Therapy in Cases of Indian Childhood Cirrhosis and other Liver Disorders. Probe 17, 169 (1978)
138. SINGH N. et al.: An Experimental Evaluation of Protective Effects of Some Indigenous Drugs on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity in Mice and Rats, Quart. J. Crude Drug Res. 16, 8 (1978)
139. SINHA, R. N. et al.: Observation on the Anabolic Effects of Liv. 52 on Burns. Ind. J. Plast. Surg. 5, 26 (1972)
140. SOTER, N. A., AUSTEN, K. F., WASSERMAN, S. I.: Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis, N. Engl. J. Med. 1979; 301: 465-469.
141. SRINIVASAN, S., J. H. BALWANI: Effect of Liv. 52 on the Growth and Food Consumption of Laboratory Animals, Probe 8, 4 (1968)
142. STACPOOLE, P. W., MOORE, G. W., KORNHAUSER, D. M.: Metabolic effects of dichloroacetate in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. N. Engl. J. Med. 1979; 298: 526-530.
143. SUBBARAO V. V., Effect of an Indigenous Drug Liv. 52 Against Alcohol-Induced Hepatic Damage - A Biochemical Study. Abdruck aus: Proc. 31st Int. Congr. on Alcoholism and Drug Dependence, 23-28 February 1975, Bangkok, Thailand
144. SUBBARAO, V. V., M. L. GUPTA: Effect of Carbon Tetrachloride and Liv. 52 on Liver Microsomal Protein, Total Protein and Nucleic Acids. Ind. Practit. 11, 831 (1978)
145. SUDHAKAR RAO, V., REDDI, Y. R., ROHINI, K.: Viral Hepatitis in Children. Indian Ped. (1975):8, 659
146. SWINYARD, E. A., Noxious Gases and Vapors, in Goodman & Gilman, 1971
147. TAMBORLANE, W. V., SHERWIN, R. S., GENEL, M., FELIG, P.: Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. N. Engl. J. Med. 1979; 300: 573-578.
148. THADANI, U., DAVIDSON, L., SINGLETON, W., TAYLOR, S. H.: Comparison of the immediate effects of five β -adrenoreceptor-blocking drugs with different ancillary properties in angina pectoris. N. Engl. J. Med. 1979; 300: 750-755.

149. TIRUMALA, R., et al.: The Effect of Liv. 52 on the Pattern of Weight Gain in Children with Marasmus and other Degrees of Malnutrition as Compared with that of Non-Virilizing Androgens. Probe 12, 78 (1973)
150. TONG, M. J., NYSTROME, J. S., REDEKER, A. G., MARSHALL, G. G.: Failure of transfer-factor therapy in chronic active type-B-hepatitis. New Engl. J. Med. 285 (1976) 209
151. TOXICOLOGY BROCHURE/FA. HIMALAYA: Effect of Liv. 52 on Growth Rates of Growing Rats. Dept. of Pharmacol./Grant Med. College/ Bombay
152. TOXICOLOGY BROCHURE/FA. HIMALAYA: Effect of Liv. 52 on Smooth Muscle, Dept. of Pharmacol./Grant Med. College/ Bombay
153. TOXICOLOGY BROCHURE/FA. HIMALAYA: Systemic Effects of Liv. 52, Dept. of Pharmacol./Grant Med. College, Bombay
154. TOXICOLOGY BROCHURE/FA. HIMALAYA: Effects of Liv. 52 on Isolated Heart, Arteries, Urine Output, Dept. of Pharmacol./ Grant Med. College, Bombay
155. TOXICOLOGY BROCHURE/FA. HIMALAYA: Behavioral Effects of Liv. 52, Dept. of Pharmacol./Grant Med. College, Bombay
156. TOXICOLOGY BROCHURES/FA. HIMALAYA/ Dept. of Pharmacol./ Grant Med. College/Bombay
 - Akute Toxizität
 - Subakute Toxizität
 - Chronische Toxizität
 - Embryotoxizität
157. TRIPATHI, S. N. et al.: Role of Liv. 52 in the Treatment of Malabsorption Syndrome. Probe 17, 1 (1977)
158. TYGSTRUP, N., JUHL, E.: Dilemmas of controlled clinical trials in hepatology. In: The Liver and its Diseases, hrsg. von F. Schaffner, S. Sherlock, C. M. Leevy. Thieme, Stuttgart 1974.
159. VELLEMAN, P. F., HOAGLIN, D. C.: Applications, basics, and computing of exploratory data analysis. Boston: Duxbury Press, 1981.
160. VYAS, K. J.: Clinical and Histopathological Evaluation of Liv. 52 in Cirrhosis of liver. Probe, 266 (1963)
161. VYAS, K. J.: Treatment of Hepatopathy in Children with a Combination of Capparis Spinosa and other Indian Indigenous Drugs. Med. Digest 29, 106 (1961)

162. VYAS, K. J.: Treatment of Infantile Cirrhosis with an Indigenous Preparation. The Ind. Pract. 11, 107 (1958)
163. WALLENSTEIN, S., FISHER, A. C.: The analysis of the two-period repeated measurements crossover design with applications to clinical trials. Biometrics 1977; 33: 261-269.
164. WANDS, J.R., CARTER, E.A., BUCHER, N.L.R. and ISSELBACHER, K.J.: Inhibition of Hepatic Regeneration in Rats by Acute and Chronic Ethanol Intoxication. Gastroenterology 77:528-531, 1979.
165. WESTHOFF, I.: Heilen im Ayurveda-Hospital. Bild der Wissenschaften. 9)1982, 88-94.
166. WIDNELL, C. C. and TATA, J. R. (1964), Biochem. J. 92, 313-317
167. WORLD, M. J. et al.: Effects of (+) Cianidanol-3, The Lancet, March 27, 1982, No. 8274, 737)

Für die Zusammenarbeit bei den tierexperimentellen Versuchen danke ich Herrn Dr. Goldberg vom Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried bei München.

Für Beratung bei Planung, Durchführung und Auswertung dieser Arbeit sei an dieser Stelle gedankt:

Institut f. med. Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Ludwig-Maximilians-Universität München (Vorstand: Prof. Dr. med. K. Überla), insbesondere Fräulein Hesserer und Fräulein Storz sowie Herrn Hönig junior und senior, Institut f. Datenservice in Rohrbach/Ilm.

Herrn Prof. Dr. med. Eisenburg danke ich für das große Interesse an der Thematik dieser Arbeit, das die Durchführung dieser Untersuchungen erst möglich machte, sowie für seine fortwährende Unterstützung und Beratung während des Fortganges dieser Untersuchungen, insbesondere bei schwierigen Problemen.

Der Firma Himalaya Drug & Co. Bombay, insbesondere Herrn Karstein, Shivsagar 'E', Dr. A. B. Road, Bombay-400 018, sei für die großzügige Überlassung von Mustern für diese Untersuchungen herzlich gedankt.

L E B E N S L A U F

Name: Christoph von Keudell

Geburtsdatum: 05.12.1954

Familienstand: verheiratet
zwei Kinder

Schulausbildung: Volksschule 1961 - 1965
Garmisch-Partenkirchen

Humanistisches Gymnasium 1965 - 1974

Studium: der Naturwissenschaften 1974 - 1977
der Humanmedizin 1977 - 1983
mit Studienaufenthalten
in Indien und den Vereinigten Staaten

Staatsexamen: November 1983

